

(19)日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平11-506123

(43)公表日 平成11年(1999)6月2日

(51)Int.Cl. <sup>b</sup>	識別記号	F I
C 07 D 401/04	2 4 1	C 07 D 401/04
A 61 K 31/495	AED	A 61 K 31/495
31/505	AAM	31/505
31/535	AAB	31/535
C 07 D 401/14	2 4 1	C 07 D 401/14

審査請求 有 予備審査請求 有 (全183頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平9-531429
(86) (22)出願日	平成9年(1997)2月27日
(85)翻訳文提出日	平成10年(1998)9月8日
(86)国際出願番号	PCT/EP97/00995
(87)国際公開番号	WO97/32873
(87)国際公開日	平成9年(1997)9月12日
(31)優先権主張番号	9605027.3
(32)優先日	1996年3月9日
(33)優先権主張国	イギリス(GB)

(71)出願人	ファイザー・インク アメリカ合衆国ニューヨーク州10017, ニューヨーク, イースト・フォーティセカンド・ストリート 235
(72)発明者	ブル, デーヴィッド・ジョン イギリス国 ケント シーティー13・9エヌジェイ, サンドウェイッチ, ラムズゲート・ロード, ファイザー・セントラル・リサーチ
(74)代理人	弁理士 社本 一夫 (外5名)

最終頁に続く

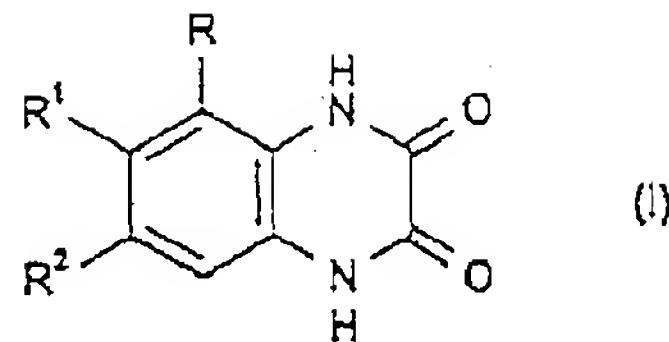
## (54)【発明の名称】 キノキサリンジオン類

## (57)【要約】

本発明は、式(I) (式中、Rは、3個または4個の窒素ヘテロ原子を有する5員環ヘテロアリール基であって、環炭素または窒素原子によってキノキサリンジオン環に対して結合している基であるかまたは、1~3個の窒素ヘテロ原子を有する6員環ヘテロアリール基であって、環炭素原子によってキノキサリンジオン環に対して結合している基であり、前記基はどちらも、場合によりベンゾ縮合していて且つ場合により、ベンゾ縮合部分中を含めて、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキルオキシ、-COOH、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル、-CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-S(O)、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、アリール、アリールオキシ、アリール(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシまたはhetで置換されていて、そして前記C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>アルケニルは、場合により、アリールで置換されていて; R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、H、フルオロ、クロロ、ブロモ、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルおよびハロ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキルから選択され; R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立してHおよびC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルから選択されるかまたは、一緒になった場合、C<sub>6</sub>~C<sub>7</sub>アルキレンであり; pは0、1または2である)を有する化合物およびそれらの薬学的に許容する塩を、このような化合物の製造、それらを含有する組成物、それらの使用並びにそれらの合成で用いられる中間体と一緒に提供する。該化合物は、急性神経変性障害および慢性神経障害を治療するためのNMDA受容体アンタゴニストとして有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 1. 式



(式中、Rは、3個または4個の窒素ヘテロ原子を有する5員環ヘテロアリール基であって、環炭素または窒素原子によってキノキサリンジオン環に対して結合している基であるかまたは、1～3個の窒素ヘテロ原子を有する6員環ヘテロアリール基であって、環炭素原子によってキノキサリンジオン環に対して結合している基であり、前記基はどちらも、場合によりベンゾ縮合していて且つ場合により、ベンゾ縮合部分中を含めて、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルオキシ、-COOH、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル、-CONR<sup>3</sup>、-NR<sup>4</sup>R<sup>3</sup>、-S(O)<sub>p</sub>(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、アリール、アリールオキシ、アリール(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルコキシおよびhetからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換されていて、前記C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルは、場合により、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ、ハロ(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルコキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルオキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルコキシ、-COOH、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル、-CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NR<sup>3</sup>NR<sup>4</sup>、-S(O)<sub>p</sub>(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>(アリール)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、モルホリノ、アリール、アリールオキシ、アリール(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルコキシまたはhetで置換されていて、そして前記C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルケニルは、場合により、アリールで置換されていて；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、H、フルオロ、クロロ、ブロモ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルおよびハロ(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキルから選択され；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立してHおよびC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルから選択されるかまたは、一緒になった場合、C<sub>5</sub>～C<sub>7</sub>アルキレンであり；

pは0、1または2であり；

Rおよび「het」の定義で用いられる「アリール」は、フェニルまたはナフチルを意味し、それぞれ場合により、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、ハロ(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)アルキルおよび—NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>からそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換され；

Rの定義で用いられる「het」は、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルを意味し、それぞれ、場合によりベンゾ縮合していて且つ場合により、ベンゾ縮合部分中を含めて、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、—COOH、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、—CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、—NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、—S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル)、—SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、ハロ(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)アルキル、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシ(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)アルキル、R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>NCO(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)アルキル、アリール、アリールアルキル、het<sup>1</sup>およびhet<sup>1</sup>(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)アルキルからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で、および／または「het」がピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基またはピラジニル基を含む場合、環窒素ヘテロ原子上にオキシド置換基で置換されていて；そして「het」の定義で用いられる「het<sup>1</sup>」は、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルを意味し、それぞれ、場合により1個または2個のC<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル置換基で置換される)を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

2. Rが、トリアゾリルまたはテトラゾリルであり、それぞれ、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>—C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル、アリールおよびhetからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換され、前記C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルは、場合によ

り、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ アルコキシ、ハロ( $C_1-C_4$ )アルコキシ、 $C_3-C_7$ シクロアルキル( $C_1-C_4$ )アルコキシ、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル、 $NR^3R^4$ 、 $-SO_2$ (アリール)、モルホリノ、アリール、アリールオキシ、アリール( $C_1-C_4$ )アルコキシまたはhetで置換されていて；或いはピリジニルまたはピリミジニルである請求項1に記載の化合物。

3.  $R$ が、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イルまたはテトラゾール-5-イルであり、それぞれ、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_2-C_4$ アルケニル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル、アリールおよびhetからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換され、前記 $C_1-C_4$ アルキルは、場合により、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ アルコキシ、ハロ( $C_1-C_4$ )アルコキシ、 $C_3-C_7$ シクロアルキル( $C_1-C_4$ )アルコキシ、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル、 $-NR^3R^4$ 、 $-SO_2$ (アリール)、モルホリノ、アリール、アリールオキシ、アリール( $C_1-C_4$ )アルコキシまたはhetで置換されていて；或いはピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イルまたはピリミジン-5-イルである請求項1または2に記載の化合物。

4.  $R^3$ および $R^4$ が、それぞれ独立して、Hおよび $C_1-C_4$ アルキルから選択される請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

5. 「アリール」が、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、クロロ、トリフルオロメチルおよびジメチルアミノからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で場合により置換されたフェニルを意味する請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

6. 「het」が、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルを意味し、それぞれ、場合によりベンゾ縮合していて且つ場合により、 $C_1-C_4$ アルキル、 $-COO$  H、 $-NR^3R^4$ およびフェニルからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で、および/または前記ピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル

基ま

たはピラジニル基の環窒素ヘテロ原子上にオキシド置換基で置換されている請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

7. Rが、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イルまたはテトラゾール-5-イルであり、それぞれ、メチル、エチル、プロピル、アリル、シクロプロピル、シクロヘキシル、ブロモ、ヒドロキシ、エトキシカルボニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、2-ヒドロキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-メチルフェニル、フェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-アミノ-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル、2-カルボキシピリジン-5-イル、1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル、1H-イミダゾール-1-イル、1-メチルイミダゾール-2-イル、1-メチルイミダゾール-4-イル、1-メチルイミダゾール-5-イル、3-メチルイソチアゾール-4-イル、4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル、3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル、1-オキシドピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-5-イル、1-フェニルイミダゾール-4-イル、5-フェニルピリジン-3-イル、2-フェニルピリジン-5-イル、1-メチルピロール-2-イル、4-メチル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル、2-メチルチアゾール-4-イル、1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、3-(プロブ-1-イル)-1H-ピラゾール-5-イル、ピラジン-2-イル、1H-ピラゾール-4-イル、ピリダジン-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、チエン-2-イル、1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、キノリン-3-イルおよびキノリン-6-イルからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換され、前

記メチル、エチルまたはプロピルは、場合により、フルオロ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シク

ロペンチルメトキシ、-COOH、メトキシカルボニル、ジメチルアミノ、4-クロロフェニルスルホニル、モルホリノ、フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルまたはピリジン-4-イルで置換されていて；或いはピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イルまたはピリミジン-5-イルである請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

8. Rが、

1-(2-ヒドロキシエチル)-5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

1-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、

2-(2-ヒドロキシエチル)-5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

1-メチル-5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

1-メチル-4-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、

2-メチル-5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

5-フェニル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、

2-メチル-2H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、

4-(2-ヒドロキシエチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル

、  
4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、

3-(2-アミノ-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-ベンジル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾー

ル-4-イル、

3-ベンジルオキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-ブロモ-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(3-カルボキシプロピ-1-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-カルボキシピリジン-5-イル)-5-メトキシメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-クロロフェニル)-5-メトキシメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-クロロフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(3-クロロフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-シクロヘキシルメトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-シクロペンチルメトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-シクロプロピル-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3, 5-ジ(メトキシメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル

3-(N, N-ジメチルアミノメチル)-5-エチル-4H-1, 2, 4-ト

リアゾール-4-イル、

3-(N, N-ジメチルアミノメチル)-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(4-ジメチルアミノフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メトキシメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3, 5-ジメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3, 5-ジフェニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-エトキシエチル)-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-エトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-エトキシカルボニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-エチル-5-(2-クロロフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-エチル-5-(2-メトキシフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-エチル-5-(1-メチルピラゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-エチル-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-エチル-5-モルホリノメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-エチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-エチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-ヒドロキシメチル-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-ヒドロキシメチル-5-フェニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-ヒドロキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-ヒドロキシメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-ヒドロキシ-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-メトキシエチル)-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(2-メチルピリジン-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(1-オキシドピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(1-フェニルイミダゾール-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(5-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(2-フェニルピリジン-5-イル)-4H-1,  
2, 4-トリアゾール-4-イル、  
3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、  
3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、  
3-メトキシメチル-5-(キノリン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、  
3-メトキシメチル-5-(キノリン-6-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、  
3-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、  
3-(3-メトキシフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、  
3-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、  
3-メチル-5-(1-メチルイミダゾール-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、  
3-メチル-5-(1-メチルイミダゾール-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、  
3-メチル-5-(1-メチルイミダゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、  
3-(3-メチルイソチアゾール-4-イル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、  
3-メチル-5-(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4H-1,  
2, 4-トリアゾール-4-イル、  
3-メチル-5-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4H-1,  
2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(2-メチルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-ト  
リアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(2-メチルピリジン-5-イル)-4H-1, 2, 4-ト  
リアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチルピラゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-  
トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4H-1,  
2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(2-メチルフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール  
-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチルピロール-2-イル)-4H-1, 2, 4-ト  
リアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(4-メチル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル)-  
4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-4H-1, 2, 4-  
トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル  
)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4H-1,  
2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-5-(ピリ  
ジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-フェニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(3-[プロプ-1-イル]-1H-ピラゾール-5-イル  
)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピラジン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール  
-4-イル、

3-メチル-5-(1H-ピラゾール-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリ

アゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリジン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリジン-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリジン-4-イルメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリダジン-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリミジン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(チエン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-モルホリノメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-フェノキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-フェニルエチル)-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2,  
 4-トリアゾール-4-イル、  
 3-(ピリジン-3-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)メ  
 チル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、  
 3-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、  
 3-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4H-1, 2, 4-  
 トリアゾール-4-イル、  
 1-アリルテトラゾール-5-イル、  
 1-ベンジルテトラゾール-5-イル、  
 1-カルボキシメチルテトラゾール-5-イル、  
 1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル、  
 1-エチルテトラゾール-5-イル、  
 1-(2-ヒドロキシエチル)テトラゾール-5-イル、  
 1-(3-ヒドロキシプロピル)テトラゾール-5-イル、  
 1-メトキシカルボニルメチルテトラゾール-5-イル、  
 1-(2-メトキシエチル)テトラゾール-5-イル、  
 1-メチルテトラゾール-5-イル、  
 1-(2-フェニルエチル)テトラゾール-5-イル、  
 1-フェニルテトラゾール-5-イル、  
 1-(プロプ-2-イル)テトラゾール-5-イル、  
 1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)テトラゾール-5-イル、  
 ピリジン-2-イル、  
 ピリジン-3-イル、  
 ピリジン-4-イル、  
 ピリミジン-2-イルまたは  
 ピリミジン-5-イル。

である請求項1~7のいずれか1項に記載の化合物。

9. Rが、

1-(3-ヒドロキシプロピル)テトラゾール-5-イル、  
 4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、  
 1-(2-ヒドロキシエチル)-5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-  
 4-イル、  
 3-メチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-  
 4-イル、  
 3-メチル-5-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-1, 2, 4-トリア  
 ゾール-4-イル、  
 3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリ  
 アゾール-4-イル、  
 3-メトキシメチル-5-(キノリン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリ  
 アゾール-4-イル、  
 3-メトキシメチル-5-(キノリン-6-イル)-4H-1, 2, 4-トリ  
 アゾール-4-イルまたは

3-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-4H  
 -1, 2, 4-トリアゾール-4-イル

である請求項1に記載の化合物。

10.  $R^1$  および  $R^2$  が、それぞれ独立して、クロロおよび  $C_1-C_4$  アルキルか  
 ら選択される請求項1~9のいずれか1項に記載の化合物。

11.  $R^1$  および  $R^2$  がそれぞれクロロである請求項1~10のいずれか1項に  
 記載の化合物。

12. (i)  $R$  が1-(3-ヒドロキシプロピル)テトラゾール-5-イルで  
 あり、 $R^1$  がクロロであり、そして  $R^2$  がクロロである；

(ii)  $R$  が4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルであり、  
 $R^1$  がクロロであり、そして  $R^2$  がクロロである；

(iii)  $R$  が1-(2-ヒドロキシエチル)-5-フェニル-1, 2, 3-ト  
 リアゾール-4-イルであり、 $R^1$  がクロロであり、そして  $R^2$  がクロロである；

(iv)  $R$  が3-メチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-ト

リアゾール-4-イルであり、R<sup>1</sup>がクロロであり、そしてR<sup>2</sup>がクロロである；

(v) Rが3-メチル-5-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、R<sup>1</sup>がクロロであり、そしてR<sup>2</sup>がクロロである；

(vi) Rが3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、R<sup>1</sup>がクロロであり、そしてR<sup>2</sup>がクロロである；

(vii) Rが3-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、R<sup>1</sup>がクロロであり、そしてR<sup>2</sup>がクロロである；

(viii) Rが3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、R<sup>1</sup>がクロロであり、そしてR<sup>2</sup>がメチルである；

(ix) Rが3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、R<sup>1</sup>がメチルであり、そしてR<sup>2</sup>がクロロである；

4-トリアゾール-4-イルであり、R<sup>1</sup>がメチルであり、そしてR<sup>2</sup>がクロロである；

(x) Rが3-メトキシメチル-5-(キノリン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、R<sup>1</sup>がクロロであり、そしてR<sup>2</sup>がクロロである；または

(xi) Rが3-メトキシメチル-5-(キノリン-6-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、R<sup>1</sup>がクロロであり、そしてR<sup>2</sup>がクロロである請求項1に記載の化合物；または

そのいずれかの個々の立体異性体若しくは薬学的に許容しうる塩。

13. R-(-)-6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3(1H, 4H)-キノキサリンジオンまたはその薬学的に許容しうる塩である請求項1に記載の化合物。

14. R-(-)-6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオンナトリウム塩である請求項1に記載の化合物。

15. 請求項1～14のいずれか1項に記載の式(I)を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩を、薬学的に許容しうる希釗剤または担体と一緒に含む医薬組成物。

16. 薬剤として用いるための、請求項1～14のいずれか1項および請求項15それぞれに記載の式(I)を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくは組成物。

17. NMDA受容体で拮抗作用を生じることによる疾患の治療用薬剤の製造のための、請求項1～14のいずれか1項および請求項15それぞれに記載の式(I)を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくは組成物の使用。

18. 疾患が急性神経変性障害または慢性神経障害である請求項17に記載の使用。

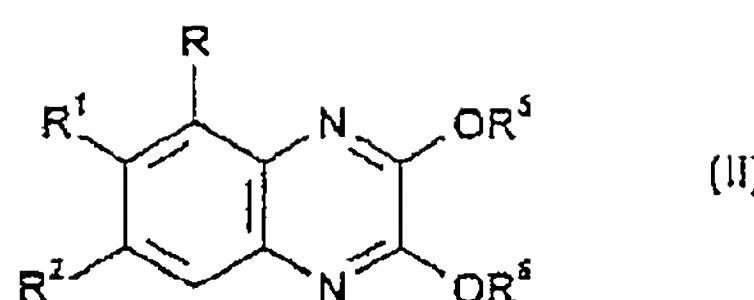
19. 発作、一過性脳虚血発作、手術時虚血または外傷性頭部損傷の治療用薬剤の製造のための、請求項1～14のいずれか1項および請求項15それぞれに

記載の式(I)を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくは組成物の使用。

20. NMDA受容体で拮抗作用を生じることによって疾患を治療する哺乳動物の治療方法であって、該哺乳動物を、有効量の請求項1～14のいずれか1項および請求項15それぞれに記載の式(I)を有する化合物でまたはその薬学的に許容しうる塩若しくは組成物で治療することを含む上記方法。

21. 疾患が急性神経変性障害または慢性神経障害である請求項20に記載の方法。

22. 発作、一過性脳虚血発作、手術時虚血または外傷性頭部損傷を治療する哺乳動物の治療方法であって、該哺乳動物を、有効量の請求項1～14のいずれか1項および請求項15それぞれに記載の式(I)を有する化合物でまたはその薬学的に許容しうる塩若しくは組成物で治療することを含む上記方法。

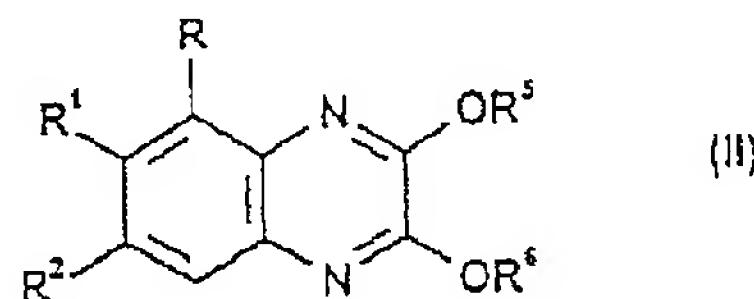


(式中、R、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、請求項1に記載の式(I)の化合物について定義の通りであり、そしてR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、単独の場合かまたは一緒になった場合、酸性または塩基性条件下で加水分解によって開裂して請求項1に記載の式(I)を有する化合物を与えることができる1個または複数の基である)  
を有する化合物。

24. R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が、それぞれ独立して、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルおよびベンジルであって、場合により、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシ、ハロ、ニトロおよびトリフルオロメチルからそれぞれ独立して選択される1～3個の置換基で環置換されたものから選択されるかまたは、一緒になった場合、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキレン、CH(フェニル)、CH(4-メトキシフェニル)またはCH(3,4-ジメトキシフェニル)である請求項23に記載の化合物。

25. R、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が請求項1に定義の通りである請求項1に記載の式

(I)を有する化合物の製造方法であって、式



(式中、R、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、この請求項で式(I)の化合物について定義の通りであり、そしてR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、単独の場合かまたは一緒になった場合、酸性または塩基性条件下で加水分解によって開裂して式(I)を有する化合物を与えることができる1個または複数の基である)

を有する化合物の酸性または塩基性加水分解を含み、場合により、引き続き式(I)の化合物をその薬学的に許容しうる塩へ変換する上記方法。

(17)

特表平11-506123

23. 式

26.  $R^5$  および  $R^6$  が、それぞれ独立して、 $C_1-C_4$  アルキルおよびベンジルであって、場合により、 $C_1-C_4$  アルキル、 $C_1-C_4$  アルコキシ、ハロ、ニトロおよびトリフルオロメチルからそれぞれ独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で環置換されたものから選択されるかまたは、一緒になった場合、 $C_1-C_6$  アルキレン、 $CH$  (フェニル)、 $CH$  (4-メトキシフェニル) または  $CH$  (3, 4-ジメトキシフェニル) である請求項 25 に記載の方法。

27. 反応を、式 (II) を有する化合物の酸性加水分解によって行う請求項 25 または 26 に記載の方法。

28.  $R$  が、3 個または 4 個の窒素ヘテロ原子を有する 5 員環ヘテロアリール基であって、環炭素または窒素原子によってキノキサリンジオン環に対して結合している基であるかまたは、1 ~ 3 個の窒素ヘテロ原子を有する 6 員環ヘテロアリール基であって、環炭素原子によってキノキサリンジオン環に対して結合している基であり、前記基はどちらも、場合によりベンゾ縮合していて且つ場合により、ベンゾ縮合部分中を含めて、 $C_1-C_4$  アルキル、 $C_2-C_4$  アルケニル、 $C_3-C_7$  シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$  アルコキシ、 $C_3-C_7$  シクロアルキルオキシ、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4$  アルコキシカルボニル、 $-CONR^3$ 、 $-NR^4R^3$ 、 $-S(O)_p$  ( $C_1-C_4$  アルキル)、 $-SO_2NR^3R^4$ 、アリール、アリールオキシ、アリール ( $C_1-C_4$ ) アルコキシおよび  $h\text{e}t$  からそれ

ぞれ独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていて、前記  $C_1-C_4$  アルキルは、場合により、 $C_3-C_7$  シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$  アルコキシ、 $C_3-C_7$  シクロアルキルオキシ、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4$  アルコキシカルボニル、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_p$  ( $C_1-C_4$  アルキル)、 $-SO_2$  (アリール)、 $-SO_2NR^3R^4$ 、モルホリノ、アリール、アリールオキシ、アリール ( $C_1-C_4$ ) アルコキシまたは  $h\text{e}t$  で置換されていて、そして前記  $C_2-C_4$  アルケニルは、場合により、アリールで置換されていて；  
 $R^1$  および  $R^2$  が、それぞれ独立して、H、フルオロ、クロロ、ブロモおよび  $C_1-C_4$  アルキルから選択され；

$R^3$  および  $R^4$  が、それぞれ独立して H および  $C_1-C_4$  アルキルから選択される

かまたは、一緒になった場合、C<sub>5</sub>—C<sub>7</sub>アルキレンであり；

pが0、1または2であり；

Rおよび「h e t」の定義で用いられる「アリール」が、フェニルまたはナフチルを意味し、それぞれ場合により、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、ハロ(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)アルキルおよび—NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>からそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換され；

Rの定義で用いられる「h e t」が、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルを意味し、それぞれ、場合により、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、—COOH、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、—CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、—NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、—S(O)<sub>p</sub>(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル)、—SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、ハロ(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)アルキル、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシ(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)アルキル、R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>NCO(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)アルキル、アリール、アリールアルキル、h e t<sup>1</sup>およびh e t<sup>1</sup>(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)アルキルからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換されていて；そして「h e t」の定義で用いられる「h e t<sup>1</sup>」が、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルを意味し、それぞれ、場合により1個または2個のC<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル置換基で置換される請求項1に記載の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## キノキサリンジオン類

本発明は、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体の選択的アンタゴニストである2,3(1H,4H)-キノキサリンジオン誘導体に関する。更に詳しくは、本発明は、5-ヘテロアリール-2,3(1H,4H)-キノキサリンジオン誘導体、およびこのような誘導体の製造、それらを含有する組成物、それらの使用およびそれらの合成で用いられる中間体に関する。

L-グルタミン酸は、興奮性アミノ酸系神経伝達物質であり、脳におけるその生理学的役割は4個の受容体との相互作用を伴い、それらの内3個は、選択的アゴニストに関してNMDA(N-メチル-D-アスパラギン酸)、AMPA(2-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸)およびカイネートと称される。第四の受容体は、代謝調節型受容体と称される。グルタミン酸の結合部位の他に、NMDA受容体は、解離性麻酔薬(例えば、ケタミン)、ポリアミン(例えば、スペルミン)、グリシンおよび若干の金属イオン(例えば、Mg<sup>2+</sup>、Zn<sup>2+</sup>)に対する高親和性結合部位を有する。NMDA受容体は、活性化するのにグリシンを結合する絶対的必要条件を有するので、グリシンアンタゴニストは機能性NMDAアンタゴニストとして作用しうる。

脳梗塞部位において、無酸素は、例えば、異常に高い濃度のグルタミン酸を放出させる。これは、NMDA受容体の過刺激をもたらし、ニューロンの変性および死を引き起こす。このように、NMDA受容体アンタゴニストは、in vitroおよびin vivoでグルタミン酸の神経毒作用を阻止することが示されており、NMDA受容体活性化が重要であると考えられるいずれの病理学的状態の治療および/または予防においても有用でありうる。このような状態の例には、発作、一過性脳虚血発作、手術時虚血、完全虚血(心停止後)および脳または脊髄に対する外傷性頭部損傷などの結果による急性神経変性障害が含まれる。更に、NMDAアンタゴニストは、老年痴呆、パーキンソン病およびアルツハイマー病などの若干の慢性神経障害を治療する場合に用いることができる。それらは、網膜および黄斑変性のように末梢神経機能が損なわれた状態においても用いることができる。

きる。

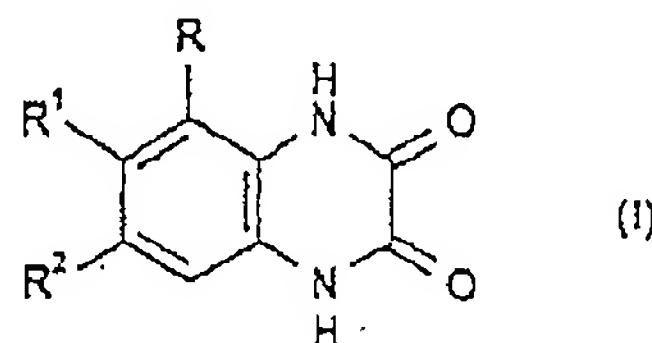
更に、NMDAアンタゴニストは、鎮痙薬および抗不安薬活性を有することが示されており、したがって、癲癇および不安を治療するのに用いることができる。NMDAアンタゴニストは、アルコールに身体的に依存した動物の禁断症状の作用を減衰させることもでき (K. A. グラント (Grant) ら, J. Pharm. Exp. Ther., 260, 1017 (1992))、したがって、NMDAアンタゴニストは、アルコール嗜癖および痛みの治療においても用いることができる。NMDAアンタゴニストは、聴覚障害 (例えば、耳鳴)、片頭痛および精神医学的障害の治療においても有用でありうる。

EP-A-0572852号は、神経変性疾患および中枢神経系の神経毒性障害の治療に有用なピロール-1-イル置換2, 3 (1H, 4H) -キノキサリンジオン誘導体を記載している。

EP-A-0556393号は、グルタミン酸受容体拮抗活性、特に、NMDA-グリシン受容体およびAMPA受容体拮抗活性を有するイミダゾリルまたはトリアゾリル置換2, 3 (1H, 4H) -キノキサリンジオン誘導体を特に記載している。しかしながら、そこには、5-トリアゾリル置換化合物は具体的に記載されていない。

本化合物は、NMDA (グリシン部位) 受容体の強力なアンタゴニストである。更に、それらは、それらが親和性を有するとしても僅かしかないAMPA受容体に対すると比較して、NMDA (グリシン部位) 受容体に対して極めて選択性的なアンタゴニストである。

本発明は、式



(式中、Rは、3個または4個の窒素ヘテロ原子を有する5員環ヘテロアリール基であって、環炭素または窒素原子によってキノキサリンジオン環に対して結合

している基であるかまたは、1～3個の窒素ヘテロ原子を有する6員環ヘテロアリール基であって、環炭素原子によってキノキサリンジオン環に対して結合している基であり、これらの基はどちらも、場合によりベンゾ縮合していく場合により、ベンゾ縮合部分中を含めて、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルオキシ、-COOH、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル、-CONR<sup>3</sup><sup>4</sup>、-NR<sup>3</sup><sup>4</sup>R<sup>3</sup>、-S(O)<sub>p</sub>(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup><sup>4</sup>R<sup>3</sup>、アリール、アリールオキシ、アリール(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルコキシおよびhetからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換されていて、前記C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルは、場合により、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ、ハロ(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルコキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルオキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルコキシ、-COOH、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル、-CONR<sup>3</sup><sup>4</sup>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup><sup>4</sup>R<sup>3</sup>、-S(O)<sub>p</sub>(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>(アリール)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup><sup>4</sup>R<sup>3</sup>、モルホリノ、アリール、アリールオキシ、アリール(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルコキシまたはhetで置換されていて、そして前記C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルケニルは、場合により、アリールで置換されていて；R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、H、フルオロ、クロロ、ブロモ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルおよびハロ(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキルから選択され；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立してHおよびC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルから選択されるかまたは、一緒になった場合、C<sub>5</sub>～C<sub>7</sub>アルキレンであり；

pは0、1または2であり；

Rおよび「het」の定義で用いられる「アリール」は、フェニルまたはナフチルを意味し、それぞれ場合により、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、ハロ(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキルおよび-NR<sup>3</sup><sup>4</sup>R<sup>3</sup>からそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換され；

Rの定義で用いられる「het」は、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルを意味し、それぞれ、場合

によりベンゾ縮合していて且つ場合により、ベンゾ縮合部分中を含めて、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_p$  ( $C_1 - C_4$ アルキル)、 $-SO_2NR^3$   $R^4$ 、ハロ ( $C_1 - C_4$ ) アルキル、ヒドロキシ ( $C_1 - C_4$ ) アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ ( $C_1 - C_4$ ) アルキル、 $R^3R^4NCO$  ( $C_1 - C_4$ ) アルキル、アリール、アリールアルキル、 $het^1$  および  $het^1$  ( $C_1 - C_4$ ) アルキルからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で、および/または「 $het$ 」がピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基またはピラジニル基を含む場合、環窒素ヘテロ原子上にオキシド置換基で置換されていて；そして「 $het$ 」の定義で用いられる「 $het^1$ 」は、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルを意味し、それぞれ、場合により1個または2個の $C_1 - C_4$ アルキル置換基で置換される)

を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩に関する。

上の定義において、「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味し、そして3個またはそれ以上の炭素原子を有するアルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基、および4個またはそれ以上の炭素原子を有するアルケニル基は、直鎖または分岐状鎖でありうる。

「 $C_1 - C_4$ アルキル」という定義は、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、第二ブチル基および第三ブチル基を包含する。

「 $C_1 - C_4$ アルコキシ」という定義は、対応するアルコキシ基を包含する。

$R$ が5員環ヘテロアリール基である場合、この定義は、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリルおよびテトラゾリルを包含する。

$R$ が6員環ヘテロアリール基である場合、この定義は、特に、2-、3-および4-ピリジニル、3-または4-ピリダジニル、2-、4-または5-ピリミジニルおよび2-ピラジニルを包含する。

「 $het$ 」がベンゾ縮合ヘテロアリール基である場合、これは、そのヘテロア

リールによってまたは「h e t」基のベンゾ縮合部分によって分子の残りの部分に対して結合していくよ。

好ましくは、Rは、トリアゾリルまたはテトラゾリルであり、それぞれ、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>—C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル、アリールおよびh e tからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換され、前記C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルは、場合により、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシ、ハロ(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)アルコキシ、C<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>シクロアルキル(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)アルコキシ、—COOH、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル、—NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、—SO<sub>2</sub>(アリール)、モルホリノ、アリール、アリールオキシ、アリール(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)アルコキシまたはh e tで置換されていて；或いはピリジニルまたはピリミジニルである。

更に好ましくは、Rは、1, 2, 3—トリアゾール-4-イル、1, 2, 4—トリアゾール-3-イル、1, 2, 4—トリアゾール-4-イルまたはテトラゾール-5-イルであり、それぞれ、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>—C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル、アリールおよびh e tからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換され、前記C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルは、場合により、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシ、ハロ(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)アルコキシ、C<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>シクロアルキル(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)アルコキシ、—COOH、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル、—NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、—SO<sub>2</sub>(アリール)、モルホリノ、アリール、アリールオキシ、アリール(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)アルコキシまたはh e tで置換されていて；或いはピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イルまたはピリミジン-5-イルである。

なお一層好ましくは、Rは、1, 2, 3—トリアゾール-4-イル、1, 2, 4—トリアゾール-3-イル、1, 2, 4—トリアゾール-4-イルまたはテトラゾール-5-イルであり、それぞれ、メチル、エチル、プロピル、アリル、シクロプロピル、シクロヘキシル、ブロモ、ヒドロキシ、エトキシカルボニル、2—クロロフェニル、3—クロロフェニル、4—クロロフェニル、4—ジメチルアミノフェニル、2—ヒドロキシフェニル、2—メトキシフェニル、3—メトキシ

フェニル、4-メトキシフェニル、2-メチルフェニル、フェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-アミノ-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル、2-カルボキシピリジン-5-イル、1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル、1H-イミダゾール-1-イル、1-メチルイミダゾール-2-イル、1-メチルイミダゾール-4-イル、1-メチルイミダゾール-5-イル、3-メチルイソチアゾール-4-イル、4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル、3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル、1-オキシドピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-5-イル、1-フェニルイミダゾール-4-イル、5-フェニルピリジン-3-イル、2-フェニルピリジン-5-イル、1-メチルピロール-2-イル、4-メチル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル、2-メチルチアゾール-4-イル、1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、3-(プロパー-1-イル)-1H-ピラゾール-5-イル、ピラジン-2-イル、1H-ピラゾール-4-イル、ピリダジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、チエン-2-イル、1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、キノリン-3-イルおよびキノリン-6-イルからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換され、前記メチル、エチルまたはプロピルは、場合により、フルオロ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、-COOH、メトキシカルボニル、ジメチルアミノ、4-クロロフェニルスルホニル、モルホリノ、フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルまたはピリジン-4-イルで置換されていて；或いはピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イルまたはピリミジン-5-イルである。

Rの例には、

1-(2-ヒドロキシエチル)-5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-

4-イル、

1- (2-ヒドロキシエチル) -4-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、

2- (2-ヒドロキシエチル) -5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

1-メチル-5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

1-メチル-4-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、

2-メチル-5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

5-フェニル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、

2-メチル-2H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、

4- (2-ヒドロキシエチル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル

4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、

3- (2-アミノ-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル) -5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-ベンジル-5- (ピリジン-3-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-ベンジルオキシメチル-5- (ピリジン-3-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-ブロモ-5- (ピリジン-3-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3- (3-カルボキシプロパン-1-イル) -5- (ピリジン-3-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3- (2-カルボキシピリジン-5-イル) -5-メトキシメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3- (2-クロロフェニル) -5-メトキシメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-クロロフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(3-クロロフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-シクロヘキシルメトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-シクロペンチルメトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-シクロプロピル-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3, 5-ジ(メトキシメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(N, N-ジメチルアミノメチル)-5-エチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(N, N-ジメチルアミノメチル)-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(4-ジメチルアミノフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メトキシメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3, 5-ジメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3, 5-ジフェニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-エトキシエチル)-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2,  
 4-トリアゾール-4-イル、  
 3-エトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリア  
 ゾール-4-イル、  
 3-エトキシカルボニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、  
 3-エチル-5-(2-クロロフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール  
 -4-イル、  
 3-エチル-5-(2-メトキシフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾー  
 ル-4-イル、  
 3-エチル-5-(1-メチルピラゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-  
 トリアゾール-4-イル、  
 3-エチル-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、  
 3-エチル-5-モルホリノメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-  
 イル、  
 3-エチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール  
 -4-イル、  
 3-エチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、  
 3-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾー  
 ル-4-イル、  
 3-ヒドロキシメチル-5-フェニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-  
 イル、  
 3-ヒドロキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-ト  
 リアゾール-4-イル、  
 3-ヒドロキシメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、  
 3-ヒドロキシ-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、  
 3-(2-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾ

ール-4-イル、

3-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-ト  
リアゾール-4-イル、

3-(2-メトキシエチル)-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2,  
4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4

H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(2-メチルピリジン-5-イル)-4H-1, 2  
, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-4H-1,  
2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(1-オキシドピリジン-3-イル)-4H-1,  
2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(1-フェニルイミダゾール-4-イル)-4H-  
1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(5-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1,  
2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(2-フェニルピリジン-5-イル)-4H-1,  
2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-ト  
リアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-1, 2, 4  
-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(キノリン-3-イル)-4H-1, 2, 4-ト  
リアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(キノリン-6-イル)-4H-1, 2, 4-ト  
リアゾール-4-イル、

3-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾー

ル-4-イル、

3-(3-メトキシフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチルイミダゾール-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチルイミダゾール-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチルイミダゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(3-メチルイソチアゾール-4-イル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(2-メチルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(2-メチルピリジン-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチルピラゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(2-メチルフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチルピロール-2-イル)-4H-1, 2, 4-ト

リアゾール-4-イル、

3-メチル-5- (4-メチル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5- (2-メチルチアゾール-4-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5- (1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -4H-1,

2, 4-トリアゾール-4-イル、

3- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -5- (ピリジン-3-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-フェニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5- (3- [プロブ-1-イル] -1H-ピラゾール-5-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5- (ピラジン-2-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5- (1H-ピラゾール-4-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5- (ピリジン-2-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5- (ピリジン-3-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5- (ピリジン-4-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5- (ピリジン-2-イルメチル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5- (ピリジン-3-イルメチル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリジン-4-イルメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリダジン-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリミジン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(チエン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-モルホリノメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-フェノキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-フェニルエチル)-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(ピリジン-3-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

1-アリルテトラゾール-5-イル、

1-ベンジルテトラゾール-5-イル、

1-カルボキシメチルテトラゾール-5-イル、

1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル、

1-エチルテトラゾール-5-イル、  
 1- (2-ヒドロキシエチル) テトラゾール-5-イル、  
 1- (3-ヒドロキシプロピル) テトラゾール-5-イル、  
 1-メトキシカルボニルメチルテトラゾール-5-イル、  
 1- (2-メトキシエチル) テトラゾール-5-イル、  
 1-メチルテトラゾール-5-イル、  
 1- (2-フェニルエチル) テトラゾール-5-イル、  
 1-フェニルテトラゾール-5-イル、  
 1- (プロプ-2-イル) テトラゾール-5-イル、  
 1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) テトラゾール-5-イル、

ピリジン-2-イル、  
 ピリジン-3-イル、  
 ピリジン-4-イル、  
 ピリミジン-2-イルおよび  
 ピリミジン-5-イルが含まれる。

最も好ましくは、Rは、

1- (3-ヒドロキシプロピル) テトラゾール-5-イル、  
 4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、  
 1- (2-ヒドロキシエチル) -5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-  
 4-イル、  
 3-メチル-5- (ピリジン-3-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-  
 4-イル、  
 3-メチル-5- (ピリジン-3-イルメチル) -4H-1, 2, 4-トリア  
 ゾール-4-イル、  
 3-メトキシメチル-5- (ピリジン-3-イル) -4H-1, 2, 4-トリ  
 アゾール-4-イル、  
 3-メトキシメチル-5- (キノリン-3-イル) -4H-1, 2, 4-トリ  
 アゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(キノリン-6-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルまたは

3-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルである。

好ましくは、 $R^1$  および $R^2$  は、それぞれ独立して、クロロおよび $C_1-C_4$  アルキル、具体的にはメチルまたはエチルから選択される。

最も好ましくは、 $R^1$  および $R^2$  はそれぞれクロロである。

好ましくは、 $R^3$  および $R^4$  は、それぞれ独立して、Hおよび $C_1-C_4$  アルキルから選択される。最も好ましくは、 $R^3$  および $R^4$  はそれぞれメチルである。

好ましくは、「アリール」は、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、クロロ、トリフルオロメチルおよびジメチルアミノからそれぞれ独立して選択される1個または

は2個の置換基で場合により置換されたフェニルを意味する。

「アリール」の例には、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、2-ヒドロキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-メチルフェニル、フェニルおよび4-トリフルオロメチルフェニルが含まれる。

好ましくは、「het」は、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルを意味し、それぞれ、場合によりベンゾ縮合していて且つ場合により、 $C_1-C_4$  アルキル、-COOH、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> およびフェニルからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で、および/または前記ピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基またはピラジニル基の環窒素ヘテロ原子上にオキシド置換基で置換されている。

「het」の例には、チエン-2-イル、1-メチルピロール-2-イル、1H-ピラゾール-4-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル、1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル、3-(プロプ-1-イル)

—1H-ピラゾール-5-イル、1H-イミダゾール-1-イル、1-メチルイミダゾール-2-イル、1-メチルイミダゾール-4-イル、1-メチルイミダゾール-5-イル、4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル、1-フェニルイミダゾール-4-イル、1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、2-メチルチアゾール-4-イル、3-メチルイソチアゾール-4-イル、2-アミノ-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、4-メチル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-5-イル、1-オキシドピリジン-3-イル、2-カルボキシピリジン-5-イル、5-フェニルピリジン-3-イル、2-フェニルピリジン-5-イル、ピリダジン-4-イ

ル、ピリミジン-2-イル、ピラジン-2-イル、キノリン-3-イルおよびキノリン-6-イルが含まれる。

式(I)を有する化合物の薬学的に許容しうる塩には、それらの酸付加塩および塩基塩が含まれる。

適当な酸付加塩は、無毒性塩を形成する酸から形成され、そして例は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、メタニスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩およびp-トルエンスルホン酸塩である。

適当な塩基塩は、無毒性塩を形成する塩基から形成され、そして例は、カルシウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、亜鉛塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩およびトリエタノールアミン塩である。

適当な塩の論評については、ベルゲ(Berge)ら、J.Pharm.Sci., 66, 1-19(1977)を参照されたい。

式(I)を有する化合物は、1個またはそれ以上の不斉炭素原子を有することがあり、したがって、2種類またはそれ以上の立体異性体で存在しうるし、またはそれは互変異性体として存在しうる。本発明は、式(I)を有する化合物の個々の立体異性体および互変異性体並びにそれらの混合物を包含する。

ジアステレオ異性体の分離は、慣用的な技法によって、例えば、式(I)の化合物またはその適当な塩若しくは誘導体の立体異性体混合物の分別結晶、クロマトグラフィーまたは高性能液体クロマトグラフィーによって行うことができる。

式(I)の化合物の個々の鏡像異性体は、対応する光学的に純粹な中間体から、または適当なキラル支持体を用いる対応するラセミ体の高性能液体クロマトグラフィーまたは対応するラセミ体と適当な光学活性酸若しくは塩基との反応によって形成されたジアステレオ異性体塩の分別結晶などによる分割によって製造することもできる。

式(I)を有する若干の化合物は、アトロプ異性体として知られる特別な立体異性体の形で存在しうる。アトロプ異性体は、単結合での回転が妨げられるかまたは極めて遅くなるためにのみ分離することができる異性体である（“Advanced

Organic Chemistry”，第3版，ジェリー・マーチ（Jerry March），ジョン・ウイリー・アンド・サンズ（John Wiley and Sons）（1985）を参照されたい）。それらは、前の段落で記載されたような慣用法によって分離することができる。本発明は、式(I)を有する化合物の個々のアトロプ異性体およびそれらの混合物を包含する。

式(I)を有する化合物の好ましい例は、

- (i) Rが1-(3-ヒドロキシプロピル)テトラゾール-5-イルであり、  
 $R^1$ がクロロであり、そして $R^2$ がクロロである；
- (ii) Rが4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルであり、  
 $R^1$ がクロロであり、そして $R^2$ がクロロである；
- (iii) Rが1-(2-ヒドロキシエチル)-5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イルであり、 $R^1$ がクロロであり、そして $R^2$ がクロロである；
- (iv) Rが3-メチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-ト

リアゾール-4-イルであり、R<sup>1</sup>がクロロであり、そしてR<sup>2</sup>がクロロである；

(v) Rが3-メチル-5-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、R<sup>1</sup>がクロロであり、そしてR<sup>2</sup>がクロロである；

(vi) Rが3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、R<sup>1</sup>がクロロであり、そしてR<sup>2</sup>がクロロである；

(vii) Rが3-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、R<sup>1</sup>がクロロであり、そしてR<sup>2</sup>がクロロである；

(viii) Rが3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、R<sup>1</sup>がクロロであり、そしてR<sup>2</sup>がメチルである；

(ix) Rが3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、R<sup>1</sup>がメチルであり、そしてR<sup>2</sup>がクロロである；

(x) Rが3-メトキシメチル-5-(キノリン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、R<sup>1</sup>がクロロであり、そしてR<sup>2</sup>がクロロである；または

(xi) Rが3-メトキシメチル-5-(キノリン-6-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、R<sup>1</sup>がクロロであり、そしてR<sup>2</sup>がクロロであるもの；または

それらのいずれかの個々の立体異性体若しくは薬学的に許容しうる塩である。

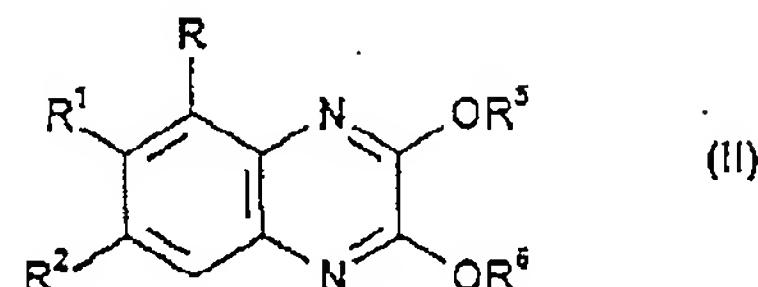
式(I)を有する特に好ましい化合物は、

(i) R-(-)-6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3(1H, 4H)-キノキサリンジオンまたはその薬学的に許容しうる塩および

(ii) R-(-)-6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-

－ピリジル)－4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]－2, 3 (1H, 4H)－キノキサリンジオンナトリウム塩である。

式(I)の化合物は全て、式



(式中、R、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、式(I)の化合物について前に定義の通りであり、そしてR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、単独の場合かまたは一緒になった場合、酸性または塩基性条件下で加水分解によって開裂して式(I)を有するキノキサリンジオンを与えることができる1個または複数の基である)

を有する化合物の酸性または塩基性加水分解によって製造することができる。このような1個または複数の基は慣用的であり、そして適當な例は当業者に周知であろう。

好ましくは、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、それぞれ独立して、C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキル(好ましくは、メチルまたはエチル)およびベンジルであって、場合により、C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルコキシ、ハロ、ニトロおよびトリフルオロメチルからそれ

ぞれ独立して選択される1～3個の置換基で環置換されたものから選択されるかまたは、一緒になった場合、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキレン、CH(フェニル)、CH(4-メトキシフェニル)またはCH(3, 4-ジメトキシフェニル)である。

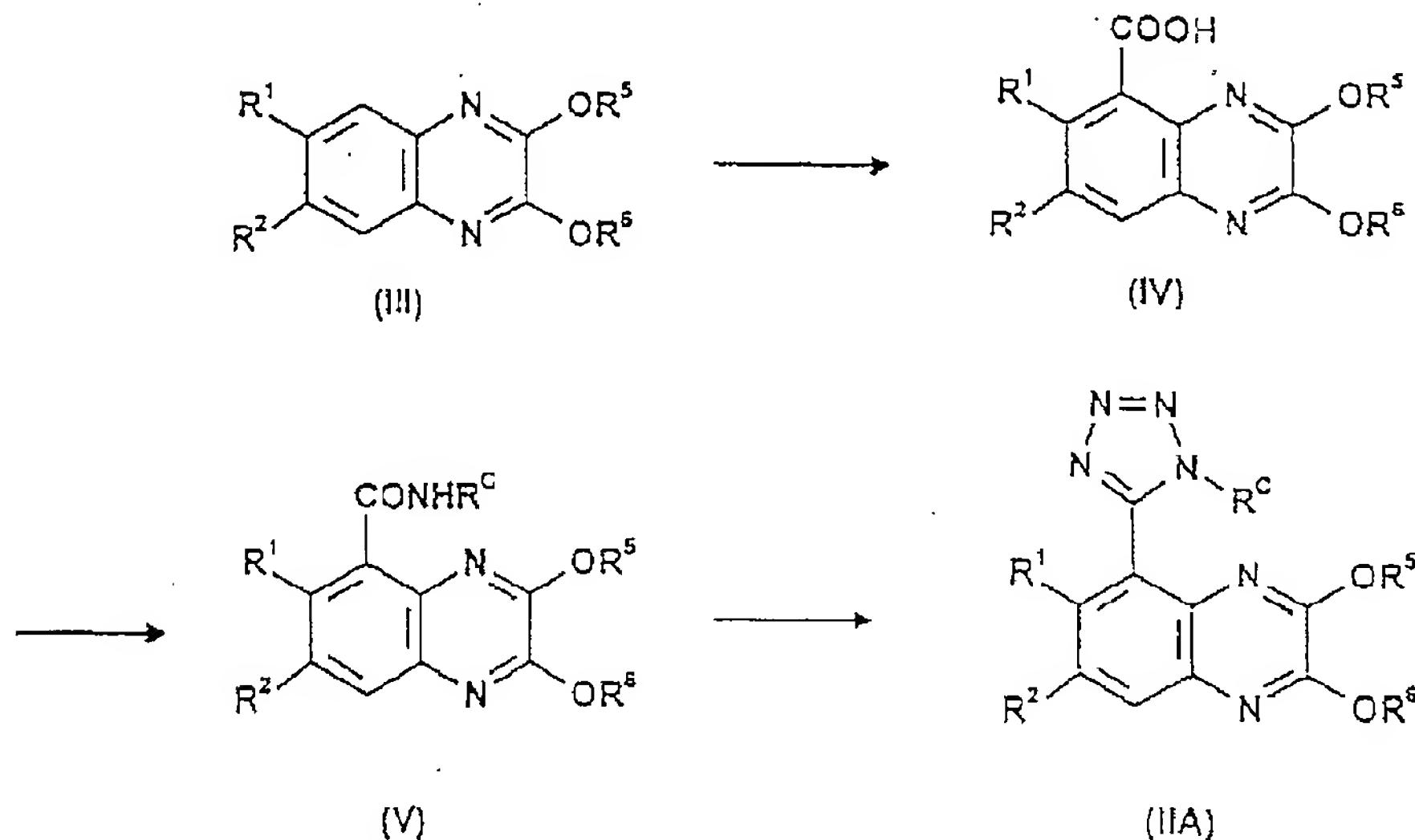
好ましくは、その反応は、式(II)を有する化合物の酸性加水分解によって行われる。

典型的な手順では、式(II)の化合物を、適當な酸、例えば、塩酸などの鉱酸の水溶液で、場合により適當な有機補助溶剤、例えば、1, 4-ジオキサンの存在下において処理する。その反応は、通常、その混合物を1種類または複数の溶媒の還流温度まで加熱することによって行われる。

式(II)を有する中間体は、例えば、下記のような種々の慣用法によって製造することができる。

(a) Rが置換テトラゾール-5-イル基である式 (II) を有する化合物は、スキーム I で示された経路によって製造することができる。

スキーム I



式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、式 (II) の化合物について前に定義の通りであり、そして R<sup>c</sup> は、式 (I) の化合物の R について前に定義の適当な置換基である。

典型的な手順において、式 (III) の化合物を、適当な溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中において適当な塩基、例えば、リチウムジイソプロピルアミドで最初に脱プロトン化した後、得られたカルボアニオンを二酸化炭素で処理する。得られた式 (IV) を有するカルボン酸を、適当な溶媒、例えば、ジクロロメタン中において塩化オキサリルおよび触媒量の N, N-ジメチルホルムアミドを用いて対応する酸塩化物に変換した後、これを、式

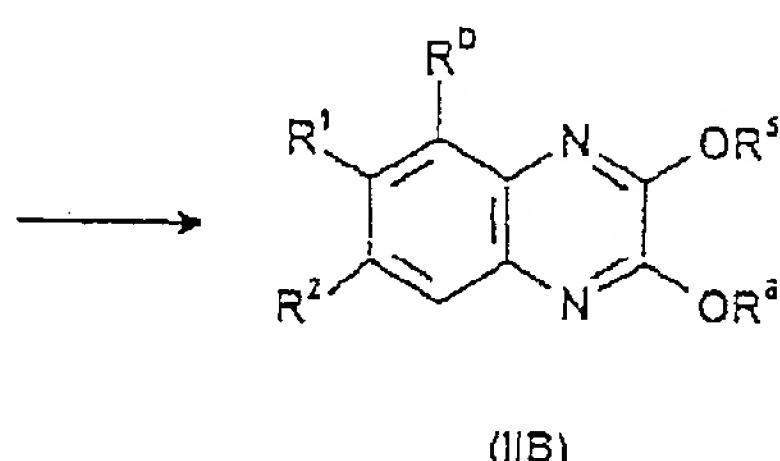
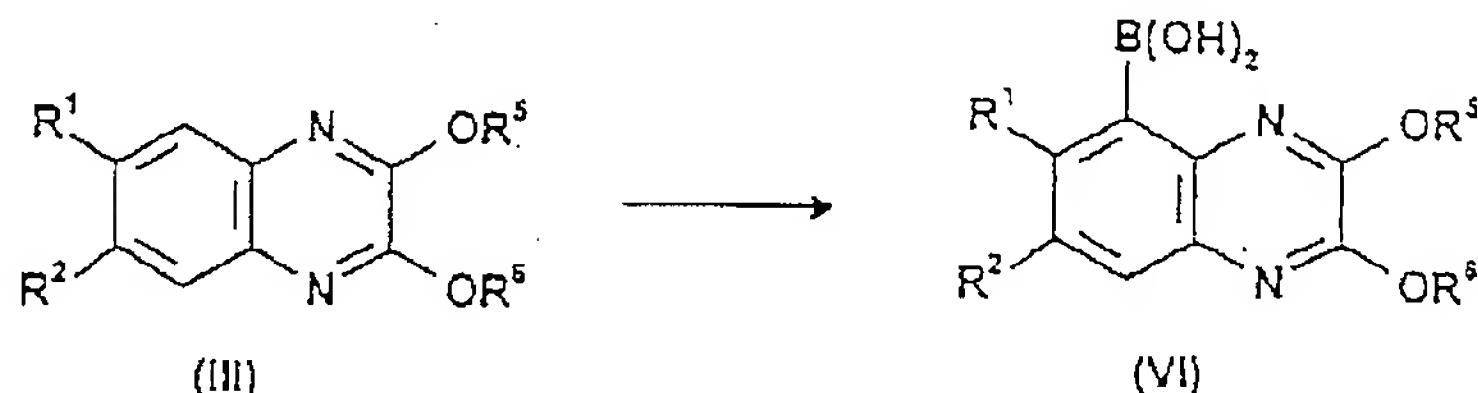


を有するアミンを用いる現場での処理によって式 (V) を有する第二アミドに変換する。

式 (V) を有するアミドを、最初に適当な溶媒、例えば、トルエン中において五塩化リンで処理し、そして得られた中間体をアジ化トリメチルシリルと現場で反応させて、式 (IIA) を有する化合物を与える。

(b) Rが、場合によりベンゾ縮合した／置換された5員または6員環ヘテロアリール基であって、環炭素原子によってキノキサリン環に結合している基である式 (II) を有する化合物は、スキームIIで示された経路によって製造することができる。

## スキームII



式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は、式 (II) の化合物について前に定義の通りであり、そして  $R^D$  は、式 (I) の化合物の  $R$  について前に定義のように、場合に

よりベンゾ縮合した／置換された5員または6員環ヘテロアリール基であって、環炭素原子によってキノキサリン環に結合している基である。

典型的な手順において、式 (III) の化合物を、上の方法 (a) で記載のように最初に脱プロトン化した後、ホウ酸トリメチルを用いて現場で処理し、続いて処理中に酸加水分解して、式 (VI) を有するホウ酸を与える。次に、これを式



(式中、Xは、ブロモ、ヨードまたはトリフルオロメチルスルホニルオキシであり、そして $R^D$ は上に定義の通りである)

を有する化合物と、適当な触媒、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）の存在下および適当な条件下で反応させて、式（IIB）を有する化合物を与える。

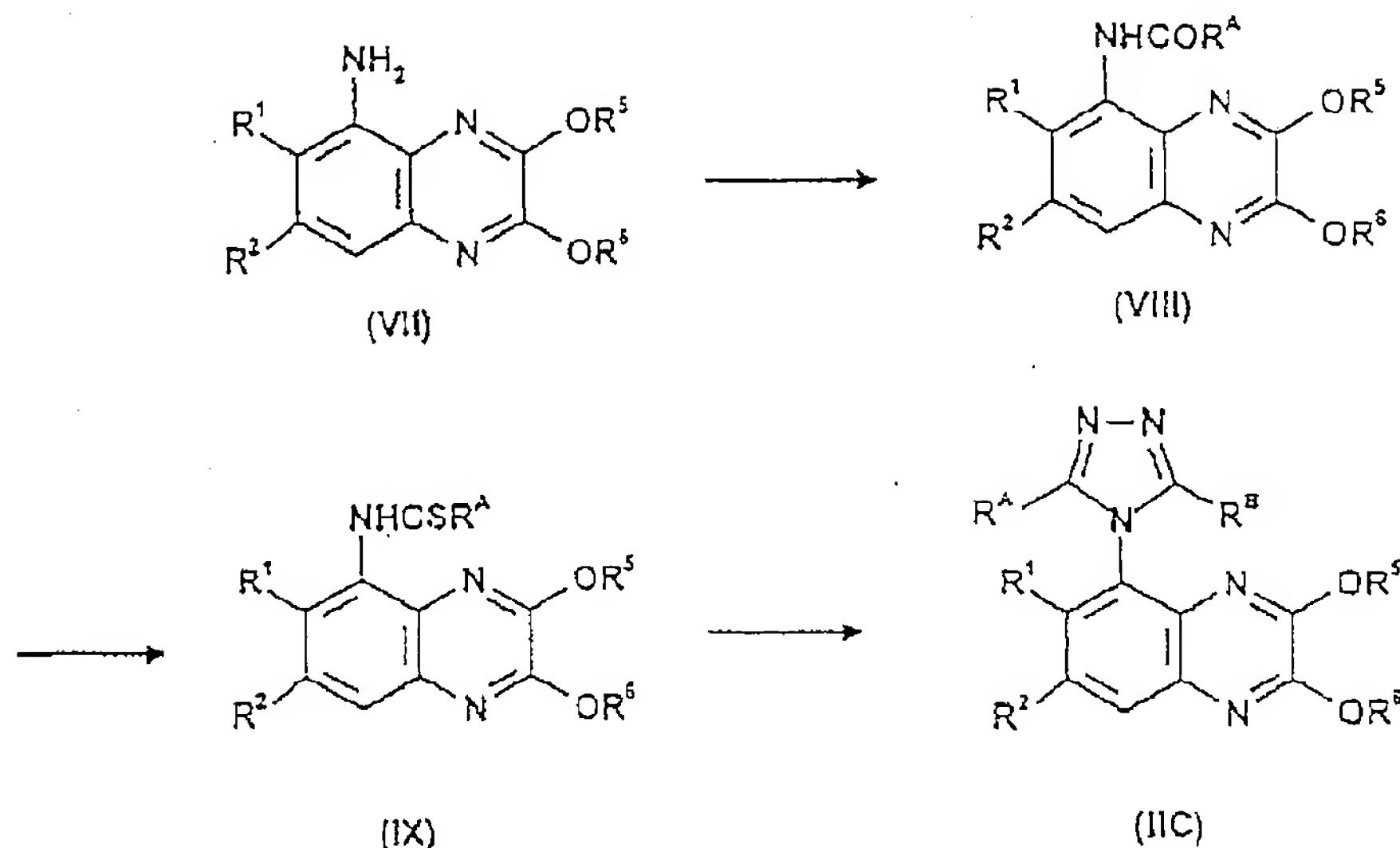
(c) Rが、場合により4-置換された4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基である式 (II) を有する化合物は、式 (V) を有する化合物を、適当な溶媒、例えば、トルエン中において五塩化リンで最初に処理した後、適当な塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下においてホルミルヒドラジンを用いて現場で得られる中間体の反応によって製造することができる。

(d) Rが、1-または2-（場合により置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル）-置換-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基である式 (II) を有する化合物は、R<sup>c</sup>がHである式 (V) を有する化合物を、N, N-ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル) ホルムアミドジ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル) アセタール、好ましくは、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールで処理し、得られた中間体ホルムアミジンとヒドラジンとを、適当な酸、例えば、酢酸の存在下において反応させた後、得られた5-（1H-および2H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）-置換キノキサリンの互変異性体混合物を、適当な溶媒、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド中において最初に適当な塩基、例えば、水素化ナトリウムで処理し、続いて適当な場合により置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルハライド（例えば、N-メチル置換生成物を与えるヨードメタン）で処理することによって製造することができる。

得られた1-および2-（場合により置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル）-置換-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル生成物の混合物は、慣用法、例えば、クロマトグラフィーによって分離することができる。

(e) Rが、場合により置換された1, 2, 4-トリアゾール-4-イル基である式 (II) を有する化合物は、スキームIIIで示された経路によって製造することができる。

## スキームIII



式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、式 (II) の化合物について前に定義の通りであり、そして R<sup>A</sup> および R<sup>B</sup> は、それぞれ独立して、H または式 (I) の化合物の R について前に定義の適当な置換基である。

典型的な手順において、式 (VII) を有する 5-アミノキノキサリンと、式



(式中、X<sup>1</sup> は適当な脱離基、例えば、クロロまたはブロモである)

を有する化合物とを、適当な溶媒、例えば、トルエンまたはジクロロメタン中ににおいて、場合により適当な酸受容体、例えば、ピリジンの存在下において反応させて、式 (VIII) を有するアミドを与える。

式 (VIII) を有するアミドは、適当な溶媒、例えば、トルエンまたはテトラヒドロフラン中において 2, 4-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド (ローソン (Lawesson's) 試

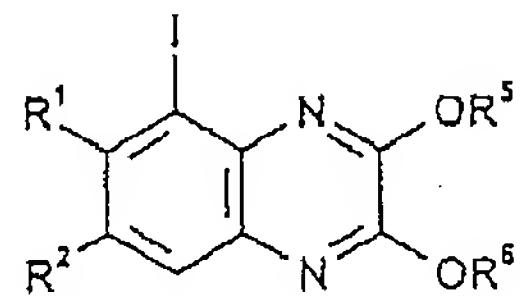
薬) を用いる処理によって式 (IX) を有するチオアミドに変換することができる。

式 (IX) を有するチオアミドは、酸化水銀 (II) 、場合により乾燥剤、例えば、4 A モレキュラーシーブおよび適当な溶媒、例えば、n-ブタノールの存在下において、式



を有する化合物を用いる処理によって式 (IIC) を有する化合物に変換することができる。

(f) Rが、場合によりベンゾ縮合した／置換された5員または6員環ヘテロアリール基であって、環炭素原子によってキノキサリン環に結合している基である式 (II) を有する化合物は、式



(X)

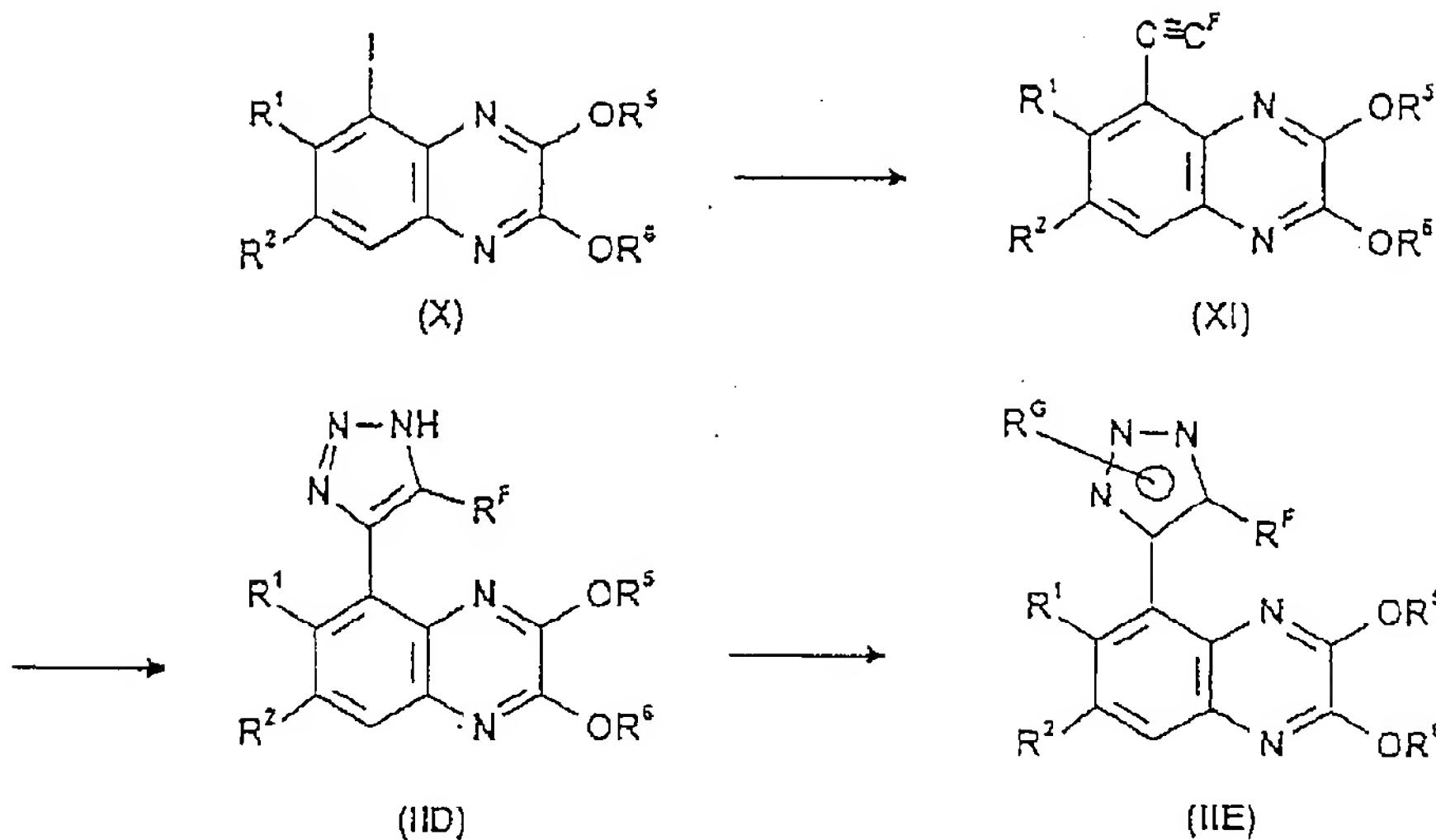
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$  および $R^6$  は、式 (II) の化合物について前に定義の通りである)

を有する化合物を、適当な条件下において適当な触媒、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (O) の存在下で、式



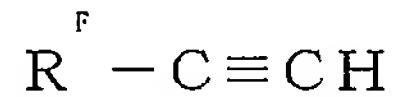
(式中、 $X^2$  は、 $Sn(C_1-C_4\text{アルキル})_3$ 、 $ZnCl$ 、 $ZnBr$ 、 $ZnI$  または $-B(OH)_2$  であり、そして $R^E$  は、Rについてこの方法に定義の通りである) を有する化合物とカップリングさせることによって製造することができる。

(g) Rが、場合により置換された1, 2, 3-トリアゾール-4-イル基である式 (II) を有する化合物は、スキームIVで示された経路によって製造することができる。

スキームIV

式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、式 (II) の化合物について前に定義の通りであり、そして R<sup>F</sup> は H であるし、または R<sup>F</sup> および R<sup>G</sup> は、それぞれ独立して、式 (I) の化合物の R について前に定義の適当な置換基である。

典型的な手順では、式 (X) を有する 5-ヨードキノキサリンを、例えば、塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II)、ヨウ化銅 (II) およびトリエチルアミンを用いる適当な条件下において、式



を有するアセチレンとカップリングさせる。次に、製造された式 (XI) を有する化合物をアジ化トリメチルシリルと反応させて、式 (IID) を有する化合物を与える、これは、慣用法によって、例えば、R<sup>G</sup> が C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルである場合、適当な塩基、例えば、水素化ナトリウムを用いて式 (IID) の化合物を最初に脱プロトン化した後、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルハライド、例えば、ヨードメタンと反応させることによって式 (IIE) を有する化合物に変換することができる。式 (IIE) を有する化合物の 1-、2- および 3- 置換-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル異性体の混合物が得られたところで、これらを慣用法、例えば、クロマトグラフィーによって分離できる。

式 (I) または (II) を有する若干の化合物を、慣用法によって、例えば、官

能基相互変換技術によって式 (I) または (II) を有するもう一方の化合物にそれぞれ変換できることは理解されるであろう。

上の反応および前述の方法で用いられる新規出発物質の製造はいずれも慣用的であり、そしてそれらの性能または製造に適当な試薬および反応条件、並びに所望の生成物を単離する手順は、文献前例、およびその実施例および製造例について当業者に周知であろう。

式 (I) を有する化合物の薬学的に許容しうる酸付加塩または塩基塩は、式 (I) を有する化合物および適宜、所望の酸または塩基の溶液を一緒に混合することによって容易に製造できる。その塩は、溶液から沈殿し且つ濾過によって集めることができるしまたは溶媒の蒸発によって回収できる。

NMDA受容体のグリシン部位に対する式 (I) の化合物およびそれらの塩の結合親和性は、Brit. J. Pharm., 104, 74 (1991) で記載のように、ラット脳膜からの選択的グリシン部位放射性リガンドを置換するそれらの能力を試験することによって測定できる。この方法の変法において、充分に洗浄された膜タンパク質を、トリス一酢酸緩衝液 (pH 7.4) を用いて [<sup>3</sup>H] - L-689,560 (Mol. Pharma col., 41, 923 (1992)) と一緒に 90 分間インキュベートする。放射性リガンドの置換は、一定範囲の試験化合物濃度を用いて、IC<sub>50</sub> (50% 阻害濃度) 値を導くのに用いられる。

機能的 *in vitro* グリシン拮抗作用は、J. Med. Chem., 33, 789 (1990) および Brit. J. Pharm., 84, 381 (1985) で記載されたのと同様の方法により、NMDA によって誘導されたラット皮質切片における脱分極を阻害する化合物の能力によって示される。その変法において、標準濃度の NMDA に対する応答は、一定範囲の試験化合物濃度の存在下で測定され、そしてその得られた結果を用いて EC<sub>50</sub> (50% 有効濃度) 値を導く。

AMP A受容体に対する本発明の化合物の結合親和性は、ラット脳膜からの放射性リガンド [<sup>3</sup>H] - AMP A を置換するそれらの能力を試験することによって測定できる。膜ホモジネートを、種々の濃度の試験化合物の存在下または不存在において放射性リガンド (10 nM) と一緒に 4°C で 45 分間インキュベートする。遊離および結合した放射性標識を急速濾過によって分離し、そして液

体シンチレーション計数によって放射能を測定する。

式(I)を有する化合物およびそれらの塩は、治療される対象に対して単独で投与できるが、概して、予定の投与経路および標準的な薬事慣例に関して選択された薬学的に許容しうる希釈剤または担体との混合物で投与されるであろう。例えば、それらは、舌下を含めた経口によって、デンプンまたはラクトースのような賦形剤を含有する錠剤の形で、または単独でかまたは賦形剤との混合物でのカプセル剤または小卵剤で、或いは着香剤または着色剤を含有するエリキシル剤、液剤または懸濁剤の形で投与できる。それらは、非経口によって、例えば、静脈内、筋肉内または皮下に注射できる。非経口投与用には、それらは、他の物質、例えば、その溶液を血液と等張にさせるのに充分な塩類またはグルコースを含有しうる滅菌水溶液の形で最もよく用いられる。

それら化合物は、胃腸管を介する吸収が可能であり、したがって、徐放製剤による投与も可能である。

概して、式(I)を有する化合物およびそれらの塩の治療的に有効な1日経口用量は、治療される対象の体重につき0.1~100mg/kg、好ましくは、1~20mg/kgであると考えられ、そして静脈内1日量は、治療される対象の体重につき0.01~20mg/kg、好ましくは、0.1~20mg/kgであると考えられる。式(I)を有する化合物およびそれらの塩は、静脈内注入によっても、0.01~10mg/kg/時であると考えられる用量で投与できる。

それら化合物の錠剤またはカプセル剤は、適宜、1個だけでまたは一度に2個若しくはそれ以上で投与できる。

担当医師は、個々の患者に最も適した実際の投与量を決定するであろうが、それは、特定の患者の年齢、体重および応答によって異なるであろう。上の投与量は、平均的な場合を代表するものである。当然ながら、更に高いまたは更に低い用量範囲に価値がある別々の場合がありうるが、それらは本発明の範囲内である。

或いは、式(I)を有する化合物は、吸入によってまたは坐剤若しくはペッサリーの形で投与できるし、またはそれらは、ローション剤、液剤、クリーム剤、

軟膏剤または散布剤の形で局所に適用しうる。別の経皮投与手段は、皮膚パッチ

の使用による。例えば、それらは、ポリエチレングリコールまたは流動パラフィンの水性エマルジョンから成るクリーム中に配合することができる。それらは、白色ろうまたは白色ワセリン基剤から成る軟膏中に、必要とされうる安定剤および保存剤と一緒に 1 ~ 10 重量% の濃度で配合することもできる。

治療の意味が、予防並びに疾患の慢性症状の緩和を含むということは理解されるはずである。

したがって、本発明は、

(i) 式 (I) を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩を、薬学的に許容しうる希釈剤または担体と一緒に含む医薬組成物；

(ii) 薬剤として用いるための式 (I) を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくは組成物；

(iii) NMDA受容体で拮抗作用を生じることによる疾患の治療用薬剤の製造のための式 (I) を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくは組成物の使用；

(iv) 疾患が急性神経変性障害または慢性神経障害である (iii) の場合の使用；

(v) NMDA受容体で拮抗作用を生じることによって疾患を治療する哺乳動物の治療方法であって、該哺乳動物を有効量の式 (I) を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくは組成物で治療することを含む上記方法；

(vi) 疾患が急性神経変性障害または慢性神経障害である (v) の場合の方法；および

(vii) 式 (II) を有する化合物  
を提供する。

次の実施例および製造例は、式 (I) を有する化合物の製造を、それらの合成で用いられる中間体と一緒に詳しく説明する。

融点は、ガラス毛管中でバチ (Buchi) 装置を用いて測定されたが、補正されていない。低分解質量分析 (LRMS) データは、フィソンズ・トリオ (Fisons

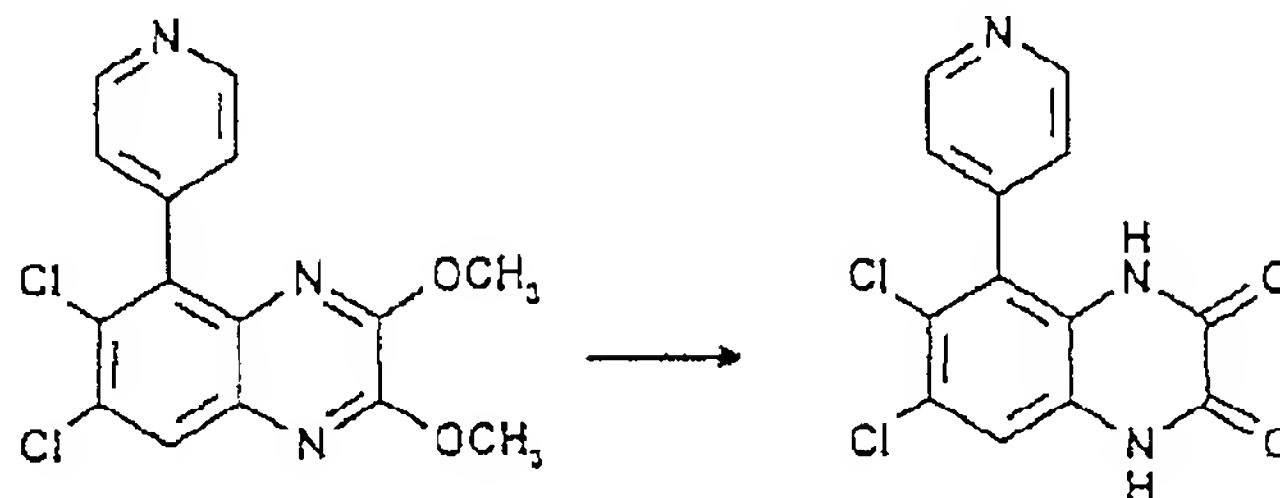
Trio) 1000 マススペクトロメーターで記録された (担体として水性メタノール中で酢酸アンモニウムを用いるサーモスプレー、または担体として 97.5 : 2

5 容量のメタノール : 酢酸および气体窒素を用いる大気圧化学イオン化 (APCI) )。NMR データは、ブルカー (Bruker) AC 300 またはバリアン・ユニティ (Varian Unity) 300 NMR 装置 (両方とも 300 MHz) またはユニティ・イノバ (Unity Inova) 400 (400 MHz) 装置で記録され、そして与えられた構造と一致した。フラッキュクロマトグラフィーは、E. メルック (Merck)、ダルムシュタットからのキーゼルゲル (Kieselgel) 60 (230~400 メッシュ) で行われた。E. メルックからのキーゼルゲル 60 F<sub>254</sub> プレートは、薄層クロマトグラフィー (TLC) に用いられ、そして化合物は、紫外線またはクロロ白金酸 / ヨウ化カリウム溶液で可視化された。化合物が水和物として分析された場合、水の存在は、プロトン NMR スペクトルにおいて水のために増大したピークによって示された。化合物の純度は、分析用 TLC およびプロトン NMR (300 MHz) を用いて慎重に評価され、そして後者の技術は、溶媒和試料中の溶媒の量を計算するのに用いられた。多段階順序で、中間体の純度および構造は、プロトン NMR による分光法によって示された。プロトン NMR シフトは、テトラメチルシランからの ppm ダウンフィールドで引用される。

当業者が熟知しているいくつかの略語が、実施例および製造例で用いられた。

### 実施例 1

#### 6, 7-ジクロロ-5-(4-ピリジル)-2, 3(1H, 4H)-キノキサリソジオン



6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(4-ピリジル) キノキサリン

(製造例2, 110mg, 0.327ミリモル)、2M塩酸水溶液(1mL)および1,4-ジオキサン(7mL)の混合物を還流下で2時間加熱し、冷却し、そして減圧下で濃縮した。固体残留物を水で研和し、濾過によって集め、そして水およびジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物(17mg, 17%)を白色

固体,  $m.p. > 300^{\circ}\text{C}$ として与えた。

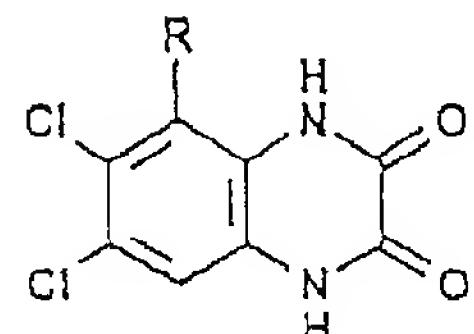
$m/z$  (サーモスプレー) 308 ( $\text{MH}^+$ )。

元素分析 (%) : 実測値: C, 49.58; H, 2.36; N, 12.93。

$\text{C}_{13}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  計算値: C, 49.24; H, 2.54; N, 13.25。

### 実施例2～107

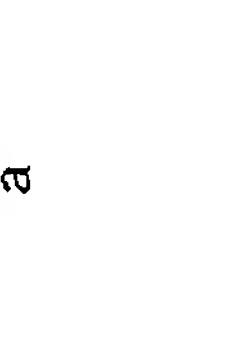
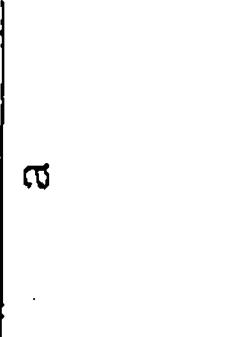
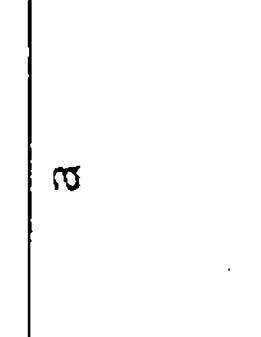
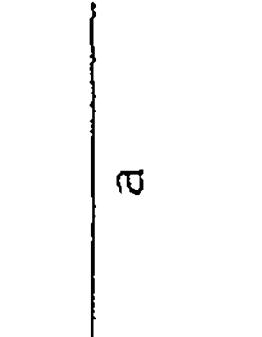
一般式



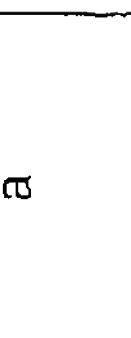
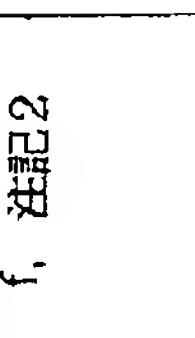
を有する次の表で示された実施例を、実施例1の場合と同様の方法によって、指示された対応する2,3-ジメトキシキノキサリン誘導体、およびTLCによる出発物質の完全な消費にほぼ対応した反応時間を用いて製造した。実施例8、82および84においては、付随するエステル加水分解が起こったが、実施例104～106では、トリチル基を開裂させる。

表1

実施例番号	R	mp (°C)	分子式	分析データ 元素分析(実測値(計算値)% または $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ (特に断らない限り)) または $\text{LRMS}$ (m/z))	出発物質 製造例番号	研和溶媒
2		>300	$\text{C}_{13}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$	$\text{C}, 49.74; \text{H}, 2.01; \text{N}, 12.93$ (C, 49.80; H, 2.44; N, 13.40) ( $\ddagger$ -モスブル-) 308 ( $\text{MH}_4^+$ ).	3	a
3		>300	$\text{C}_{12}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$	$\text{C}, 45.84; \text{H}, 1.86; \text{N}, 17.85$ (C, 46.03; H, 2.09; N, 17.89) $\delta = 7.40$ (1H, s), 7.57 (1H, t, $J=5$ Hz), 8.92 (2H, d, $J=5$ Hz), 11.25 (1H, s), 12.1 (1H, s).	4	a 続いて b
4		>300	$\text{C}_{12}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$	$\delta = 7.40$ (1H, s), 8.72 (2H, s), 9.28 (1H, s), 11.33 (1H, s), 12.12 (1H, s). ( $\ddagger$ -モスブル-) 326 ( $\text{MNH}_4^+$ ).	5	注記1
5		>300	$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$	$\text{C}, 39.42; \text{H}, 2.40; \text{N}, 25.08$ (C, 39.05; H, 2.17; N, 24.78) $\delta = 3.80$ (3H, s), 7.50 (1H, s), 11.64 (1H, br, s), 12.26 (1H, br, s).	8	a, b

6		>300	$C_{15}H_{14}Cl_2N_6O_2$	$\delta = 1.24$ (3H, m), 1.60 (1H, m), 1.78 (4H, m), 2.00 (2H, m), 4.08 (1H, m), 7.50 (1H, s), 11.70 (1H, br s), 12.16 (1H, br s). (#モスブレ-) 381 ( $MH^+$ ).	9	a
7		>300	$C_{17}H_{12}Cl_2N_6O_2$	$\delta = 3.10$ (2H, m), 4.42 (2H, m), 7.18 (5H, m), 7.46 (1H, s), 11.53 (1H, br s), 12.14 (1H, br s). (#モスブレ-) 403 ( $MH^+$ ).	10	a
8		286-287	$C_{11}H_6Cl_2N_6O_4 \cdot H_2O$ . 0.11.4-ジオキサン	$C, 35.64$ ; H, 2.02; N, 21.74 (C, 35.66; H, 2.31; N, 21.89)	11	a
9		>300	$C_{12}H_{10}Cl_2N_6O_2 \cdot 0.25H_2O$	$C, 41.68$ ; H, 2.62; N, 23.67 (C, 41.69; H, 2.94; N, 23.88) $\delta = 1.48$ (6H, d, $J=8$ Hz), 4.94 (1H, m), 7.48 (1H, s), 11.78 (1H, br s), 12.24 (1H, br s).	12	a
10		>300	$C_{11}H_8Cl_2N_6O_2 \cdot 0.25H_2O$ . 1.4-ジオキサン	$C, 41.19$ ; H, 2.62; N, 23.67 (C, 41.28; H, 3.06; N, 24.31) (#モスブレ-) 327 ( $MH^+$ ).	13	a

11		>300	$C_{16}H_{10}Cl_2N_6O_2$	$\delta = 5.46$ (2H, m), 7.10 (2H, m), 7.20 (3H, m), 7.42 (1H, s), 11.66 (1H, br s), 12.16 (1H, br s). (サーモスプレ→) 389 ( $MH^+$ ).	14	a
12		294-295	$C_{12}H_{10}Cl_2N_6O_3$	$\delta$ (C, 40.62; H, 3.01; N, 22.70 (C, 40.70; H, 2.97; N, 22.96) (ジオキサン)	15	a
13		>300	$C_{15}H_8Cl_2N_6O_2$	$\delta = 7.42$ (1H, s), 7.50 (5H, m), 11.86 (1H, br s), 12.16 (1H, br s). (サーモスプレ→) 375 ( $MH^+$ ).	16	a
14		297	$C_{11}H_5Cl_2F_3N_6O_2$	$\delta = 5.38$ (1H, m), 5.62 (1H, m), 7.50 (1H, s), 11.90 (1H, br s), 12.24 (1H, br s). (サーモスプレ→) 398 ( $MNH_4^+$ ).	17	a
15		>300	$C_{12}H_8Cl_2N_6O_2$	$\delta = 4.88$ (2H, d, $J = 8$ Hz), 5.20 (2H, m), 5.88 (1H, m), 7.50 (1H, s), 11.66 (1H, br s), 12.16 (1H, br s). (サーモスプレ→) 339 ( $MH^+$ ).	19	a

16		303-305	$C_{12}H_{10}Cl_2N_6$ O <sub>3</sub> . H <sub>2</sub> O	C, 38.73; H, 3.43; N, 22.64 (C, 38.41; H, 3.22; N, 22.40)	20	a
17		219-221	$C_{11}H_9Cl_2N_6$ O <sub>3</sub>	$\delta = 3.70$ (2H, m), 4.14 (1H, m), 4.34 (1H, m), 4.76 (1H, m), 7.48 (1H, s), 11.38 (1H, br.s), 12.16 (1H, br.s). ( $\ddagger$ -モスブレ-) 343 (MH <sup>+</sup> ).	21	a
18		>300	$C_{12}H_9Cl_2N_5$ O <sub>3</sub> . H <sub>2</sub> O	C, 39.77; H, 3.06; N, 19.08 (C, 40.02; H, 3.08; N, 19.45) ( $\ddagger$ -モスブレ-) 342 (MH <sup>+</sup> ).	22	f, 注記2
19		>300	$C_{11}H_7Cl_2N_5$ O <sub>2</sub> . 0.5H <sub>2</sub> O	C, 41.00; H, 2.78; N, 21.56 (C, 41.14; H, 2.51; N, 21.81) $\delta = 3.42$ (3H, s), 7.46 (1H, s), 8.67 (1H, s), 11.33 (1H, br.s), 12.15 (1H, br.s).	23	a
20		>300	$C_{11}H_7Cl_2N_5$ O <sub>2</sub> . H <sub>2</sub> O	C, 39.76; H, 2.62; N, 21.27 (C, 40.02; H, 2.75; N, 21.21) $\delta = 3.67$ (3H, s), 7.46 (1H, s), 8.13 (1H, s), 11.48 (1H, br.s), 12.16 (1H, br.s).	25	異性体1 a

21		>300	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> C <sub>2</sub> .0.75 H <sub>2</sub> O	C, 40.55; H, 2.32; N, 21.57 (C, 40.57; H, 2.63; N, 21.51) $\delta = 3.97$ (3H,s), 7.40 (1H,s), 8.71 (1H,s), 11.14 (1H,br,s), 12.08 (1H,br,s).	25 異性体2	a
22		272- 274	C <sub>17</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> . HCl. 2.5H <sub>2</sub> O	C, 40.68; H, 3.17; N, 13.96 (C, 40.50; H, 3.20; N, 13.89)	27	b
23		268- 270	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> . 2HCl. 0.5H <sub>2</sub> O	C, 42.06; H, 3.16; N, 17.10 (C, 42.09; H, 3.12; N, 17.32)	28	b
24		>315	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	$\delta$ (CD <sub>3</sub> OD) = 1.37 (3H, t, J=7Hz), 2.50 (3H, s), 1.43 (2H, q, J=7Hz), 6.35 (1H, s).	29	b
25		236- 237	C <sub>19</sub> F <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> . HCl. 0.55H <sub>2</sub> O	(+モスクブレ) 340 (MH <sup>+</sup> ). C, 47.71; H, 3.46; N, 14.48 (C, 47.68; H, 3.60; N, 14.63)	30	b, c, e

26		264 (分解)	$C_{16}H_{12}Cl_3N_5$ O <sub>2</sub> . HCl. 0.5H <sub>2</sub> O. 0.25 ジイソブロピル エーテル	C, 46.08; H, 3.50; N, 13.79 (C, 46.13; H, 3.47; N, 13.79)	31	c, f
27		>315	$C_{12}H_9Cl_2N_5$ O <sub>2</sub> . HCl. 0.95H <sub>2</sub> O	C, 37.93; H, 3.17; N, 18.19 (C, 37.96; H, 3.16; N, 18.44) (一モスプレ-) 326 (MH <sup>+</sup> )	32	b, c
28		>300	$C_{16}H_{13}Cl_2N_7$ O <sub>2</sub>	$\delta = 1.18$ (3H, t, J=8Hz), 2.47 (2H, m, 不明瞭), 4.18 (3H, s), 5.85 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.43 (1H, s), 12.14 (2H, br s). (一モスプレ-) 405.5 (MH <sup>+</sup> )	33	b
29		固体泡状物	$C_{15}H_{16}Cl_2N_6$ O <sub>2</sub> . HCl. 5H <sub>2</sub> O. 0.2CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	C, 34.45; H, 3.40; N, 15.55 (C, 34.66; H, 3.24; N, 15.95) (一モスプレ-) 383 (MH <sup>+</sup> )	34	b
30		273-276	$C_{17}H_{18}Cl_2N_6$ O <sub>3</sub> . 2HCl. 2.5H <sub>2</sub> O	C, 37.68; H, 4.24; N, 15.31 (C, 37.59; H, 4.64; N, 15.47)	35	b

31		284 (分解)	$C_{16}H_{10}Cl_2N_6$ O <sub>2</sub> , 2HCl. 3H <sub>2</sub> O	C, 37.39; H, 3.37; N, 16.50 (C, 37.23; H, 3.52; N, 16.28)	36	a
32		>300	$C_{16}H_{10}Cl_2N_6$ O <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> O	C, 47.03; H, 3.11; N, 20.34 (C, 47.19; H, 2.97; N, 20.64) (サモスプレー) 389 (MH <sup>+</sup> ).	37	a
33		>300	$C_{15}H_9Cl_2N_7$ O <sub>2</sub> , 2H <sub>2</sub> O	C, 42.28; H, 2.70; N, 22.69 (C, 42.27; H, 3.07; N, 23.00) (サモスプレー) 390 (MH <sup>+</sup> ).	38	a, b
34		>300	$C_{15}H_9Cl_2N_7$ O <sub>2</sub> , 1.4H <sub>2</sub> O	C, 43.40; H, 2.57; N, 23.28 (C, 43.37; H, 2.86; N, 23.60) (サモスプレー) 390 (MH <sup>+</sup> ).	39	a, b
35		>300	$C_{16}H_{10}Cl_2N_6$ O <sub>2</sub> , HCl. 0.33H <sub>2</sub> O	C, 44.58; H, 2.79; N, 19.55 (C, 44.52; H, 2.72; N, 19.47) (サモスプレー) 389 (MH <sup>+</sup> ).	40	a

			41	b, c, d
36		279-282 C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S. 0.1MeOH, 0.04 1,4- ジオキサン, HCl, H <sub>2</sub> O		
37		252-256 (分解) C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	$\delta = 2.10$ (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.64 (1H, m), 5.87 (1H, m), 6.88 (1H, m), 7.43 (1H, s), 12.10 (1H, s), 12.15 (1H, s), (一モスプレー) 391 (MH <sup>+</sup> ).	42 a, c
38		284-292 (分解) C <sub>15</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> . 0.3 1,4- ジオキサン, 4.5H <sub>2</sub> O	C, 39.16; H, 3.90; N, 19.61 (C, 39.10; H, 4.12; N, 19.70), (一モスプレー) 391 (MH <sup>+</sup> ).	43 a
39		263-265 (分解) C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S.	$\delta = 2.15$ (3H, s), 2.65 (3H, s), 7.40 (1H, s), 8.59 (1H, s), 12.12 (1H, s), 12.23 (1H, s), (一モスプレー) 409 (MH <sup>+</sup> ).	44 a, c
40		286 C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	$\delta = 2.17$ (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.39 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.87 (1H, t, J=4Hz), 8.44 (1H, s), 12.22 (1H, s), (一モスプレー) 403.4 (MH <sup>+</sup> ).	45 b

41		280	$C_{17}H_{12}Cl_2N_6$ O <sub>2</sub> . 2HCl. 3.75H <sub>2</sub> O	C, 37.85; H, 3.81; N, 15.20 (C, 37.55; H, 3.99; N, 15.46)	46	b
42		297	$C_{17}H_{12}Cl_2N_6$ O <sub>2</sub> . 2HCl. 3H <sub>2</sub> O	C, 38.60; H, 3.79; N, 15.51 (C, 38.51; H, 3.80; N, 15.85)	47	b
43		>300	$C_{15}H_{11}Cl_2N_7$ O <sub>2</sub>	$\delta = 2.17$ (3H, s), 2.18 (3H, s), 6.41 (1H, s), 7.47 (1H, s), 12.21 (2H, br s), ( $\ddagger$ -モスブルー) 292.0 (MH <sup>+</sup> ),	48	b
44		>300	$C_{14}H_9Cl_2N_7$ O <sub>2</sub> S. HCl. 1.5H <sub>2</sub> O	C, 35.90; H, 2.64; N, 20.59 (C, 35.91; H, 2.67; N, 20.94) ( $\ddagger$ -モスブルー) 409 (MH <sup>+</sup> ).	49	b
45		290-294	$C_{17}H_{10}Cl_3N_5$ O <sub>2</sub>	$\delta = 2.19$ (3H, s), 7.21 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=4Hz), 7.50 (1H, d, J=4Hz), 12.10 (2H, br s), ( $\ddagger$ -モスブルー) 421.6 (MH <sup>+</sup> ).	50	b

46		固体泡沫物 O <sub>2</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> δ = 2.19 (3H, s), 2.41 (3H, s); 6.98 (1H, d, J=4Hz), 7.22 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.07 (1H, m), 12.14 (1H, s), 12.30 (1H, s). ( $\ddagger$ -モスブレ) 402 (MH <sup>+</sup> ).	51	b
47		290-293 C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> ·HCl· 3.5H <sub>2</sub> O	C, 38.20; H, 3.72; N, 15.09 (C, 37.87; H, 3.93; N, 15.59)	52	b
48		274-277 C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	δ = 2.21 (3H, s), 3.42 (3H, s), 6.97 (2H, m), 7.41 (3H, m), 12.19 (1H, s), 12.20 (1H, s). ( $\ddagger$ -モスブレ) 418.2 (MH <sup>+</sup> ).	53	b
49		固体泡沫物 O <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>7</sub> δ = 2.17 (3H, s), 2.40 (3H, s), 7.49 (1H, s), 7.74 (1H, s), 12.26 (2H, br s). ( $\ddagger$ -モスブレ) 391.9 (MH <sup>+</sup> ).	54	b
50		273-279 C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> ·HCl· 2H <sub>2</sub> O	C, 42.78; H, 4.02; N, 18.13 (C, 42.92; H, 3.60; N, 17.67)	55	b

51		285-286	$C_{18}H_{13}Cl_2N_5$ O <sub>3</sub> . HCl. 2H <sub>2</sub> O	C, 44.28; H, 3.44; N, 13.87 (C, 44.06; H, 3.70; N, 14.27)	56	b
52		218 (分解)	$C_{16}H_{13}Cl_2N_7$ O <sub>2</sub>	$\delta = 2.00$ (3H, s), 2.12 (3H, s), 4.00 (3H, s), 5.66 (1H, s), 7.48 (1H, s), 12.15 (2H, br.s). (モスブレ) 406.4 (MH <sup>+</sup> ).	57	f
53		>300	$C_{18}H_{10}N_5O_2$ Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> . HCl. 0.4H <sub>2</sub> O	C, 43.58; H, 2.78; N, 13.80 (C, 43.25; H, 2.38; N, 14.01) (モスブレ) 456 (MH <sup>+</sup> ).	58	b
54		274-278	$C_{17}H_{15}N_7O_2$ Cl <sub>2</sub>	$\delta = 0.83$ (3H, t, J=8Hz), 1.55 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.50 (2H, t, 不明瞭), 6.45 (1H, s), 7.48 (1H, s), 12.10 (1H, s), 12.20 (1H, s). (モスブレ) 420.2 (MH <sup>+</sup> ).	59	b
55		>300	$C_{19}H_{16}Cl_2N_6$ O <sub>2</sub> . 2HCl. 0.75H <sub>2</sub> O	C, 41.49; H, 3.96; N, 15.08 (C, 41.21; H, 4.28; N, 15.18) (モスブレ) 431 (MH <sup>+</sup> ).	60	b

56		>300	$C_{15}H_{11}Cl_2N_7$ O <sub>2</sub> . HCl. 0.25H <sub>2</sub> O	C, 41.50; H, 2.87; N, 22.26 (C, 41.59; H, 2.91; N, 22.63) (モスブレ-) 392 (MH <sup>+</sup> ).	61	b
57		272.275	$C_{15}H_{11}Cl_2N_7$ O <sub>2</sub> . 2HCl. 2.75H <sub>2</sub> O	C, 35.12; H, 3.66; N, 18.98 (C, 35.01; H, 3.62; N, 19.05)	62	b
58		>300	$C_{15}H_{11}Cl_2N_7$ O <sub>2</sub> . 2HCl. 2H <sub>2</sub> O	C, 36.08; H, 3.31; N, 19.59 (C, 35.95; H, 3.42; N, 19.56) (APCI) 392 (MH <sup>+</sup> ).	63	b
59		>300	$C_{13}H_9Cl_2N_9O$ 2. 2HCl. 2H <sub>2</sub> O	C, 34.66; H, 2.86; N, 22.31 (C, 34.46; H, 2.96; N, 22.45) (モスブレ-) 379 (MH <sup>+</sup> ).	64	b
60		>300	$C_{15}H_{11}Cl_2N_7$ O <sub>2</sub> . HCl. 0.33 1,4-ジオキサン, H <sub>2</sub> O	C, 38.90; H, 3.22; N, 20.65 (C, 38.62; H, 3.50; N, 21.02) (モスブレ-) 392 (MH <sup>+</sup> ).	65	b
61		257 (分解)	$C_{18}H_{12}Cl_3N_5$ O <sub>4</sub> S. HCl. 0.13 1,4-ジオキサン, H <sub>2</sub> O	C, 39.01; H, 2.91; N, 12.20 (C, 39.25; H, 2.85; N, 12.36)	66	b

62		>300 HCl, 1.5H <sub>2</sub> O	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> C, 39.25; H, 3.13; N, 21.20 (C, 39.54; H, 3.32; N, 21.52) (モスブレ-) 392 (MH <sup>+</sup> ).	69 b
63		>300 HCl, H <sub>2</sub> O	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> C, 37.76; H, 2.70; N, 25.17 (C, 37.56; H, 2.93; N, 25.03) (モスブレ-) 393 (MH <sup>+</sup> ).	70 b
64		>300 3H <sub>2</sub> O	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> C, 34.66; H, 2.96; N, 24.63 (C, 34.76; H, 3.14; N, 24.94) $\delta$ = 2.16 (3H,s), 7.44 (1H,s), 7.92 (1H,br,s), 10.36 (1H,br,s), 11.97 (1H,br,s), 12.18 (1H,br,s).	71 b
65		>300 HCl, 0.5H <sub>2</sub> O 0.5 1,4-ジオキサン	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> (C, 41.09; H, 3.23; N, 20.96) $\delta$ = 2.12 (3H,s), 7.57 (1H,s), 7.78 (2H,s), 12.12 (1H,br,s), 12.22 (1H,br,s).	72 d, b
66		>300 S. HCl	C <sub>15</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> (C, 42.32; H, 2.54; N, 16.05) $\delta$ = 2.12 (3H,s), 6.90 (1H,d, J=4Hz), 6.95 (1H,m), 7.50 (1H,s), 7.62 (1H,d,J=4Hz), 12.35 (1H,s), 12.37 (1H,s).	73 a

67		273-275 (分解)	$C_{17}H_{11}Cl_2N_5O_3$ . HCl. 0.25H <sub>2</sub> O	C, 45.79; H, 2.78; N, 15.66. (C, 45.87; H, 2.83; N, 15.73)	74	a, h
68		>300	$C_{17}H_{10}Cl_3N_5O_2$ . HCl. 0.5H <sub>2</sub> O	C, 43.45; H, 2.34; N, 14.98. (C, 43.62; H, 2.58; N, 14.96) (#—モスブレ—) 422 (MH <sup>+</sup> )	75	a, h
69		282-284 (分解)	$C_{18}H_{13}Cl_2N_5O_3$ . HCl. 0.4H <sub>2</sub> O	C, 47.11; H, 2.85; N, 14.78. (C, 46.81; H, 3.23; N, 15.16)	76	a, c, h
70		>310	$C_{12}H_9Cl_2N_5O_2$	$\delta = 2.21$ (6H, s), 7.54 (1H, s), 12.04 (1H, s), 12.33 (1H, s). (#—モスブレ—) 326 (MH <sup>+</sup> )	77	c
71		>310	$C_{11}H_7Cl_2N_5O_2$ . HCl. 0.4H <sub>2</sub> O	C, 36.90; H, 2.74; N, 19.02. (C, 36.76; H, 2.58; N, 19.49) (#—モスブレ—) 312 (MH <sup>+</sup> )	78	c, b

72		260 (分解)	$C_{14}H_{11}Cl_2N_5O_2$ . HCl. 0.5H <sub>2</sub> O	C, 42.41; H, 3.19; N, 17.76. (C, 42.29; H, 3.30; N, 17.61)	79	C
73		274-276	$C_{17}H_{11}Cl_2N_5O_2$ . HCl. 1.2H <sub>2</sub> O	C, 46.12; H, 3.43; N, 15.22. (C, 45.75; H, 3.25; N, 15.69)	80	C
74		>310	$C_{11}H_7Cl_2N_5O_3$	$\delta = 1.84$ (3H, s), 7.38 (1H, s), 11.55 (1H, s), 12.27 (1H, s), 12.31 (1H, s). (#—モスプレ—) 345 (MNH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )	81	b, h
75			固体泡状物 0.1 1.4. ジオキサン. 1.75H <sub>2</sub> O	$C_{17}H_{15}Cl_2N_7O_3$ . (C, 43.85; H, 4.08; N, 20.57) (#—モスプレ—) 436 (MH <sup>+</sup> )	82	b
76		175 (分解)	$C_{18}H_{12}Cl_2N_5O_3$	$\delta = 3.15$ (3H, s), 4.40 (2H, s), 7.40 (5H, m), 12.10 (1H, br s), 12.20 (1H, br s). (#—モスプレ—) 452 (MH <sup>+</sup> )	83	b

77		241 (分解)	$C_{18}H_{14}Cl_2N_6O_3 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$	$C, 39.86; H, 3.79; N, 15.62$ . (C, 39.87; H, 3.72; N, 15.50)	84	b
78		234	$C_{18}H_{14}Cl_2N_6O_3 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ 0.4 1.4- ジオキサン 0.2 ジエチルエーテル	$C, 41.24; H, 4.31; N, 13.98$ . (C, 41.51; H, 4.30; N, 14.24) (APCI) 433 ( $MH^+$ )	85	b
79		200 (分解)	$C_{16}H_{13}Cl_2N_7O_3$	$\delta = 3.18$ (3H, s), 4.16 (3H, s), 4.40 (2H, m), 5.96 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.50 (1H, s), 12.10 (1H, br s), 12.6 (1H, br s). ( $\#$ -モスブレー) 422 ( $MH^+$ )	86	g
80		302-304	$C_{14}H_{13}Cl_2N_5O_4$	$\delta = 3.10$ (6H, s), 4.30 (4H, m), 7.42 (1H, s), 11.84 (1H, br s), 12.14 (1H, br s). (APCI) 386 ( $MH^+$ )	87	b, c
81		210-212	$C_{16}H_{12}Cl_2N_6O_3$ S	$\delta = 2.42$ (3H, s), 3.14 (3H, s), 4.34 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.90 (1H, s), 12.08 (1H, br s), 12.20 (1H, br s). ( $\#$ -モスブレー) 439 ( $MH^+$ )	88	d

82		253-254	$C_{18}H_{12}Cl_2N_6O_5 \cdot HCl \cdot 2H_2O$	C, 40.21; H, 3.65; N, 15.58. (C, 40.36; H, 3.20; N, 15.69)	89	a, b
83		>306	$C_{18}H_{14}Cl_2N_6O_3 \cdot 2HCl \cdot H_2O$	C, 41.02; H, 3.51; N, 15.78. (C, 41.24; H, 3.46; N, 16.03) (APCI) 433 ( $MH^+$ )	90	a
84		>305	$C_{19}H_{14}Cl_2N_6O_4 \cdot HCl$	C, 45.51; H, 3.10; N, 16.50. (C, 45.85; H, 3.04; N, 16.89) (モスブレ-) 461 ( $MH^+$ )	91	a
85		>300	$C_{13}H_9Cl_2N_5O_4 \cdot H_2O$	C, 40.18; H, 2.86; N, 18.01. (C, 40.23; H, 2.86; N, 18.04) (モスブレ-) 370 ( $MH^+$ )	92	a
86		>305	$C_{22}H_{13}Cl_2N_5O_2 \cdot H_2O \cdot 1,4-\text{ジオキサン}$	C, 56.30; H, 4.07; N, 12.16. (C, 56.11; H, 4.16; N, 12.59) (モスブレ-) 450 ( $MH^+$ )	95	a

87		268-270	$C_{18}H_{10}Cl_2N_6O_3 \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$	C, 41.59; H, 2.74; N, 21.15 (C, 41.52; H, 2.71; N, 21.52)	96	a
88		225-228	$C_{14}H_9Cl_2N_7O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$	C, 37.67; H, 2.76; N, 21.52 (C, 37.48; H, 2.70; N, 20.85)	97	b
89		277-279	$C_{15}H_8Cl_2N_6O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$	C, 40.65; H, 2.81; N, 18.87 (C, 40.24; H, 2.92; N, 18.70)	98	a, b
90		>330	$C_{15}H_7BrCl_2N_6O_2 \cdot 2.5H_2O$	C, 36.06; H, 2.53; N, 16.45 (C, 36.10; H, 2.42; N, 16.83) ( $\sigma$ -モスブレ) 453 ( $MH^+$ ).	99	h
91		197-199 (分解)	$C_{14}H_9Cl_2N_7O_2$	$\delta = 2.12$ (3H, s), 7.49 (1H, s), 7.63 (2H, s), 9.02 (1H, s), 12.18 (1H, br s), 14.25 (1H, br s).	100	研和せず

92		284-285 HCl. 3.5H <sub>2</sub> O	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> (C, 38.77; H, 3.59; N, 16.65)	C, 38.84; H, 3.62; N, 16.27 (C, 38.77; H, 3.59; N, 16.65)	101	a, b
93		>315	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	$\delta = 2.06$ (3H, s), 4.32 (2H, m), 5.05 (1H, br s), 7.43 (1H, s), 11.93 (1H, br s), 12.11 (1H, br s). ( $\ddagger$ -モスブレ) 342 (MH <sup>+</sup> ).	102	a
94		264-265 2HCl. 2H <sub>2</sub> O	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> (C, 39.94; H, 3.91; N, 18.11)	C, 40.11; H, 3.88; N, 18.43 (C, 39.94; H, 3.91; N, 18.11)	103	a, b
95		268-270 2HCl. 2H <sub>2</sub> O	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> (C, 41.32; H, 3.97; N, 16.81)	C, 41.70; H, 4.01; N, 16.69 (C, 41.32; H, 3.97; N, 16.81)	104	a, b
96		260 (分解)	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> 0.5H <sub>2</sub> O	C, 49.51; H, 3.00; N, 16.80 (C, 49.41; H, 2.93; N, 16.95)	105	c

97		>300  	$C_{11}H_{11}Cl_2N_5O_3 \cdot H_2O$	$\delta = 2.25 (3H, s), 2.69 (2H, m), 3.63 (2H, m), 7.58 (1H, s), 11.90 (1H, br s), 12.24 (1H, br s).$ (サ-モスブル- $\rightarrow$ ) 328 ( $MH^+$ ).	106  a
98		>300  	$C_{13}H_{11}Cl_2N_5O_3$	$\delta = 2.25 (3H, s), 2.69 (2H, m), 3.63 (2H, m), 7.58 (1H, s), 11.90 (1H, br s), 12.24 (1H, br s).$ (サ-モスブル- $\rightarrow$ ) 356 ( $MH^+$ ).	107  注記3
99		>300  	$C_{13}H_7Cl_2N_3O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$	$\delta = 2.21 (H, 2.85; N, 10.90) (C, 41.02; H, 3.18; N, 11.04)$ $\delta = 7.48 (1H, s), 8.02 (1H, m), 8.30 (1H, m), 8.84 (1H, s), 8.96 (1H, m), 11.20 (1H, br, s), 12.26 (1H, br, s).$	109  a
100		>300  	$C_{16}H_9Cl_2N_5O_2 \cdot H_2O$	$\delta = 2.93 (H, 2.78; N, 18.15) (C, 49.00; H, 2.83; N, 17.86)$ $\delta = 7.38 (5H, m), 7.42 (1H, s), 11.20 (1H, br, s), 12.11 (1H, br, s), 15.34 (1H, br, s).$	110  a
101		>300  	$C_{17}H_{11}Cl_2N_5O_2 \cdot 0.75H_2O$	$\delta = 2.86 (H, 3.06; N, 17.11) (C, 50.83; H, 3.14; N, 17.43)$ $\delta = 4.23 (3H, s), 7.37 (5H, m), 7.44 (1H, s), 11.14 (1H, br, s), 12.06 (1H, br, s).$	111  異性体1

102		>300 C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> . 1.75H <sub>2</sub> O	C, 48.70; H, 3.04; N, 16.51. (C, 48.65; H, 3.48; N, 16.68) $\delta$ = 3.79 (3H,s), 7.31 (3H,m), 7.42 (2H,m), 7.55 (1H,s), 11.54 (1H,br,s), 12.15 (1H,br,s).	111 異性体2	a
103		>300 C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> . 0.5H <sub>2</sub> O	C, 51.55; H, 3.33; N, 16.02. (C, 51.62; H, 3.46; N, 16.43) $\delta$ = 4.00 (3H,s), 7.39 (6H,m), 11.00 (1H,br,s), 12.01 (1H,br,s).	111 異性体3	a
104		>300 C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> . 0.75H <sub>2</sub> O	C, 50.07; H, 3.46; N, 15.79. (C, 50.08; H, 3.39; N, 16.22) $\delta$ = 3.93 (2H,m), 4.53 (2H,m), 4.80 (1H,br,s), 7.37 (6H,m), 10.93 (1H,br,s), 12.04 (1H,br,s).	112 異性体1	a
105		>300 C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> . HCl.0.33H <sub>2</sub> O. 0.1 ジエチル エーテル	C, 47.13; H, 3.13; N, 14.78. (C, 47.21; H, 3.37; N, 14.96) $\delta$ = 3.65 (2H,m), 4.01 (1H,m), 4.16 (1H,m), 7.27 (3H,m), 7.41 (2H,m), 7.51 (1H,s), 11.26 (1H,br,s), 12.14 (1H,br,s).	112 異性体2	a

106		>300	$C_{18}H_{13}Cl_2N_5O_3$	$\delta = 3.84$ (2H, m), 4.33 (2H, m), 7.36 (5H, m), 8.21 (1H, s), 10.82 (1H, br s), 11.98 (1H, br s). (ガスクロマトグラム) 418 ( $MH^+$ ).	112 異性体 3	a
107		291-293 (分解)	$C_{13}H_8N_8O_2Cl_2$ . $HCl \cdot H_2O$	$C, 36.05; H, 2.55; N, 25.73$ ; $(C, 36.01; H, 2.56; N, 25.84)$ .	注記 4	b

卷之三

(1) 反応は、実施例1について記載の通りであるが、50°Cで9時間行われた。粗生成物は、シリカゲル上において95:5容量のジクロロメタン:メタノールに継いで80:20:1容量のジクロロメタン:メタノール:酢酸で溶離され、アセトニトリルで精製された。

するラッシャクロマトグラフィーによって精製された。  
(ii) 得られた固体を熱水(1 ml)中に溶解させ、0°Cまで冷却し、そして濾過によって集めた。

(2) 特別に画片を点小(4 mm)に切削して、これに蒸留水(4 mL)中に溶解させ、そして凍結乾燥させた。

(3) 牛成物は橙色油状物として得られ、これを蒸留水(4 mL)中に溶解させ、そして凍結乾燥させた。

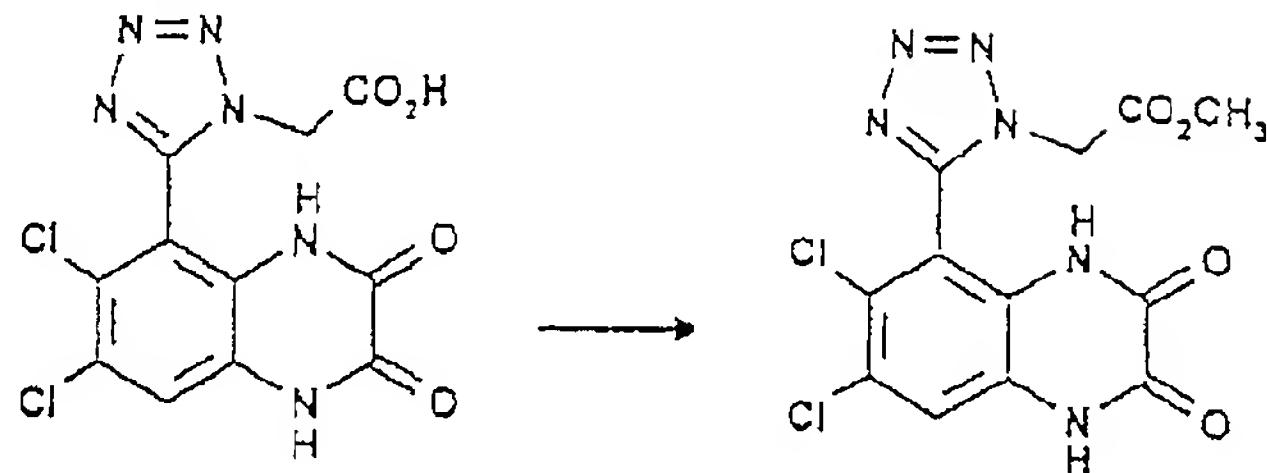
(4) 出発物質は、製造例27の場合と同様の方法によつて、そしてヒドラジド中間体は、製造例117の場合と同様

の方法によつて製造された。

### 実施例108

## 6, 7-ジクロロ-5-(1-メトキシカルボニルメチルテトラゾール-5-イ

ル) -2, 3 (1H, 4H) -キノキサリンジオン

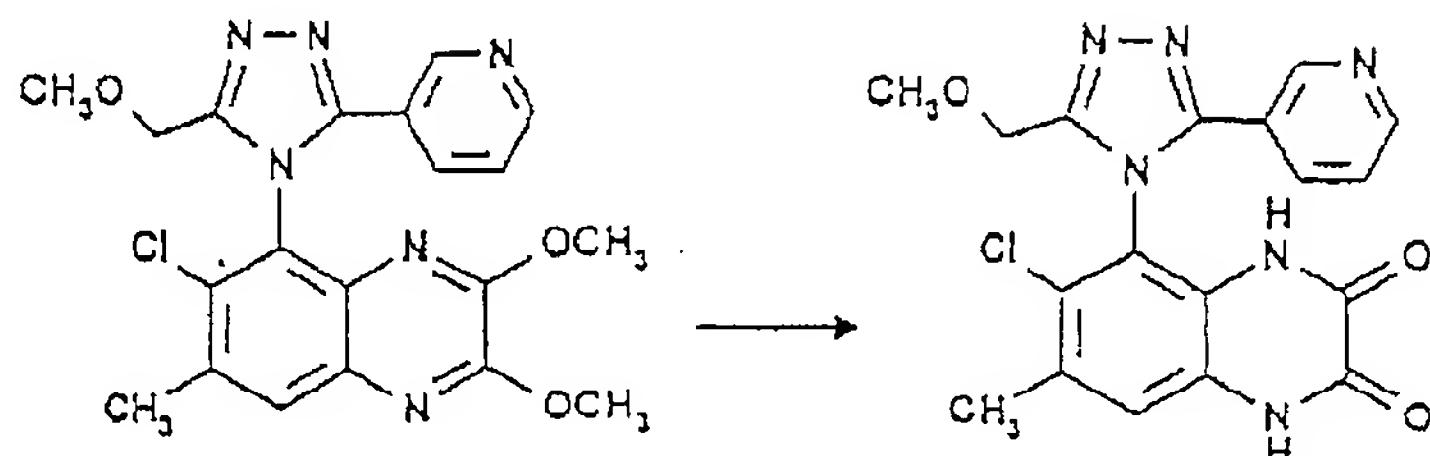


6, 7-ジクロロ-5-(1-カルボキシメチルテトラゾール-5-イル)-2, 3(1H, 4H)-キノキサリンジオン(実施例8, 42mg, 0.12ミリモル)の飽和メタノール性塩化水素(5mL)中溶液を、窒素下の還流下で2日間加熱した。その反応混合物を減圧下で濃縮し、そしてその残留物を水(10mL)とジクロロメタン(10mL)とに分配した。水性相を分離し且つジクロロメタン(2x25mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)且つ減圧下で濃縮した。その残留物をジエチルエーテルで研和し且つ濾過して、標題化合物(24mg, 55%)を淡灰色固体, mp 281~283°Cとして与えた。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 3.60 (3H, s), 5.32 (2H, m), 7.44 (1H, s), 11.60 (1H, br s), 12.12 (1H, br s)。  
 m/z (サーモスプレー) 371 (MH<sup>+</sup>)。

## 实施例 109

6-クロロ-7-メチル-5-[5-メトキシメチル-3-(3-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-2,3(1H,4H)-キノキサリンジオン



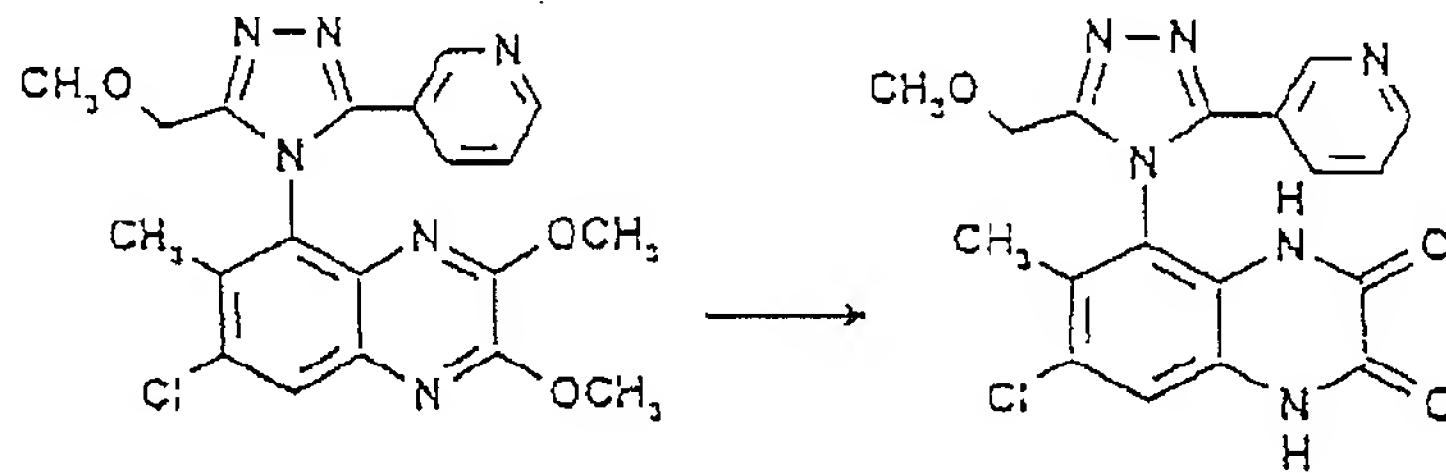
標題化合物を、実施例1の場合と同様の方法によって、6-クロロ-2, 3-ジメトキシ-7-メチル-5-[5-メトキシメチル-3-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]キノキサリン(製造例114)を6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(4-ピリジル)キノキサリンの代りに用いて製造した。反応混合物を濃縮することで得られた残留物を1M水酸化ナトリウム水溶液中に溶解させ、その混合物を2M塩酸水溶液でpH6に調整し、そして0°Cまで冷却した。生成された固体を濾過によって集め且つ水で洗浄して、オフホワイト固体、mp 229~231°Cを与えた。

元素分析(%)：実測値：C, 51.33; H, 4.16; N, 19.99。

$C_{18}H_{15}ClN_6O_3 \cdot 0.25H_2O$  計算値：C, 51.31; H, 4.19; N, 19.95。

### 実施例110

7-クロロ-6-メチル-5-[5-メトキシメチル-3-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3(1H, 4H)-キノキサリンジオン



標題化合物を、実施例1の方法によって、7-クロロ-2, 3-ジメトキシ-6-メチル-5-[5-メトキシメチル-3-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]キノキサリン(製造例115)を6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(4-ピリジル)キノキサリンの代りに用いて製造した。反応混合物を濃縮することで得られた残留物を1M水酸化ナトリウム水溶液中に溶解させ、その溶液を2M塩酸水溶液でpH6に調整し、そして0°Cまで冷却した。生成された固体を濾過によって集め且つ水で洗浄して、淡黄色固体、mp >300°Cを与えた。

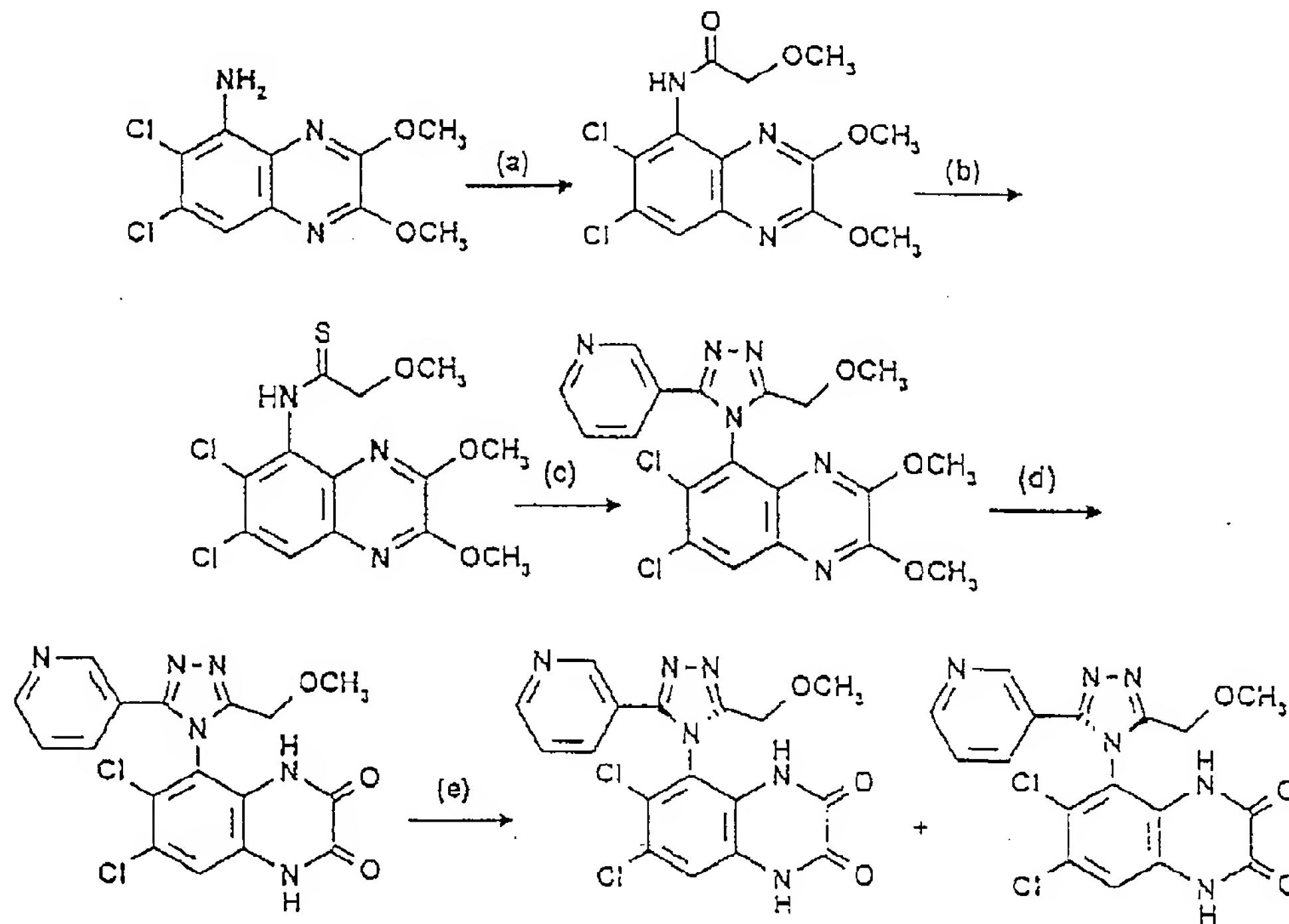
$m/z$  (サーモスプレー) 399 ( $MH^+$ )。

元素分析 (%) : 実測値 : C, 52.60; H, 3.91; N, 20.34。

$C_{18} H_{15} Cl N_6 O_3 \cdot 0.75 H_2 O$  計算値 : C, 52.43; H, 4.03; N, 20.38。

### 実施例 111

(±) -、(-) -および (+) -6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3 (1H, 4H) -キノキサリンジオン



(a) 塩化メトキシアセチル (27.3 mL, 32.4 g, 0.30モル) を、5-アミノ-6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン (製造例2 6, 73.8 g, 0.27モル) およびピリジン (26.4 mL, 25.8 g, 0.33モル) のジクロロメタン (1.2 L) 中攪拌混合物に対して窒素下において室温で加えた。室温で18時間攪拌した後、その混合物を2M塩酸水溶液で、続いてブラインで洗浄した後、乾燥させ ( $MgSO_4$ ) 、そして減圧下で濃縮した。その残留物をメタノールで研和し且つ濾過して、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-メトキシアセトアミドキノキサリン (82.0 g, 88%) をオフホワイト固体、mp 171~173°Cとして与えた。

元素分析 (%) : 実測値 : C, 44.97 ; H, 3.75 ; N, 12.03。

$C_{13} H_{13} Cl_2 N_3 O_4$  計算値 : C, 45.11 ; H, 3.79 ; N, 12.14

。

(b) 2, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド(ローソン試薬)(19.5 g, 48.2ミリモル)を、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-メトキシアセトアミドキノキサリン(27 g, 78ミリモル)のテトラヒドロフラン(480 mL)中溶液に対して加え、そしてその混合物を室温で18時間攪拌した後、減圧下で蒸発させた。その残留物を、シリカゲル上において溶離剤としてヘキサン:ジクロロメタン(1:1~1:4容量まで変化する)を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-メトキシチオアセトアミドキノキサリン(29.1 g, >100%)を、少量の不純物を含有する白色固体, mp 198~200°Cとして与えた。

元素分析 (%) : 実測値 : C, 43.06 ; H, 3.65 ; N, 11.59。

$C_{13} H_{13} Cl_2 N_3 O_3 S$  計算値 : C, 43.11 ; H, 3.62 ; N, 11.60。

(c) 6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-メトキシチオアセトアミドキノキサリン(25.3 g, 69.9ミリモル)、ニコチン酸ヒドラジド(19.3 g, 140.8ミリモル)、酸化水銀(II)(15.1 g, 69.7ミリモル)および1, 4-ジオキサン(600 mL)の混合物を、還流下で18時間加熱した。冷却後、その混合物をアーボセル(ARBOCEL)(商標)濾過助剤を介

して濾過し、そしてその残留物をジクロロメタンで洗浄した。その濾液を減圧下で濃縮して淡褐色固体を与え、これを酢酸エチルと2M塩酸水溶液とに分配した。層を分離し、そして水性層をジクロロメタン(2 x 500 mL, 4 x 100 mL)で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を乾燥させ( $MgSO_4$ )且つ減圧下で濃縮した。その残留物を酢酸エチル/メタノールから結晶化させて、(±)-6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]キノキサ

リン (11.6 g, 37%) を淡黄色固体, mp 189~191°C として与えた。

元素分析 (%) : 実測値: C, 50.10; H, 3.57; N, 18.53。

$C_{19} H_{16} Cl_2 N_6 O_3 \cdot 0.5 H_2 O$  計算値: C, 50.01; H, 3.76; N, 18.42。

(d) (±)-6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]キノキサリン (3.0 g, 6.7ミリモル)、2M塩酸水溶液 (10 mL) および1, 4-ジオキサン (5.0 mL) の混合物を還流下で9時間加熱し、冷却し、そして減圧下で濃縮した。その残留物を1M水酸化ナトリウム水溶液中に溶解させ、そして濃塩酸でpH 4.5まで酸性にして、濁った白色沈澱を与えた。これを濾過によって集め且つ水で洗浄して、(±)-6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオン (2.0 g, 68%) をオフホワイト固体, mp 230~232°C として与えた。

元素分析 (%) : 実測値: C, 46.23; H, 2.93; N, 19.00。

$C_{17} H_{12} Cl_2 N_6 O_3 \cdot 1.25 H_2 O$  計算値: C, 46.22; H, 3.31; N, 19.02。

(e) (i) (-)-N-メチルエフェドリン (0.88 g, 4.9ミリモル) に続いてメタノール (66 mL) を、(±)-6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオン (1.9 g, 4.3ミリモル) の酢酸エチル (400 mL) 中攪拌懸濁液に対して室温で加えた。その混合

物をその沸点まで加熱した。その混合物を濾過し、その濾液をその容量の4分の3まで濃縮した後、室温まで冷却した。得られた固体を濾過によって集め且つ酢酸エチルで洗浄した。その固体を酢酸エチル/メタノールから結晶化して、キノキサリンジオン出発物質の1種類のジアステレオ異性体を (-)-N-メチルエ

フェドリン塩 (1. 28 g, 43%) , mp 162~164°Cとして与えた。

元素分析 (%) : 実測値 : C, 55.74 ; H, 5.38 ; N, 14.38。

$C_{23}H_{29}Cl_2N_7O_4$  .  $CH_3CO_2C_2H_5$  計算値 : C, 55.98 ; H, 5.43 ; N, 14.28。

$[\alpha]^{25}_D - 135^\circ$  (C=0.1, エタノール)。

(ii) (e) (i) 部分からの (-) -N-メチルエフェドリン塩 (1.2 g, 1.7ミリモル) の水 (13 mL) 中室温懸濁液を、濃塩酸でpH 5まで酸性にし、そしてその懸濁液を1時間攪拌した。得られた固体を濾過によって集め、水で洗浄し、そして水/エタノールから結晶化して、(-) -6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオン (0.48 g, 62%) を白色固体, mp 220~222°Cとして与えた。

元素分析 (%) : 実測値 : C, 45.49 ; H, 3.21 ; N, 18.72。

$C_{17}H_{12}Cl_2N_6O_3$  . 1.5  $H_2O$  計算値 : C, 45.76 ; H, 3.39 ; N, 18.83。

$[\alpha]^{25}_D - 214^\circ$  (C=0.1, エタノール)。

(iii) (e) (i) 部分からの合わせた濾液を濃縮乾固させ、その残留物を水 (20 mL) 中に溶解させ、濃塩酸でpH 3まで酸性にし、そして得られた固体を濾過によって集め、水で洗浄し且つ乾燥させた。 (+) -N-メチルエフェドリン (0.37 g, 2.06ミリモル) に続いてメタノール (28 mL) を、この固体 (0.80 g, 1.87ミリモル) の酢酸エチル (170 mL) 中攪拌懸濁液に対して室温で加え、そしてその混合物をその沸点まで加熱した。その混合物を濾過し、その容量の4分の3まで濃縮した後、室温まで冷却した。得られた固体を濾過によって集め且つ酢酸エチルで洗浄した。その固体を酢酸エチル/メタノールから結晶化して、キノキサリンジオン出発物質の1種類のジアステレ

オ異性体を (+) -N-メチルエフェドリン塩 (0.93 g, 32%) として白色固体, mp 165~167°Cとして与えた。